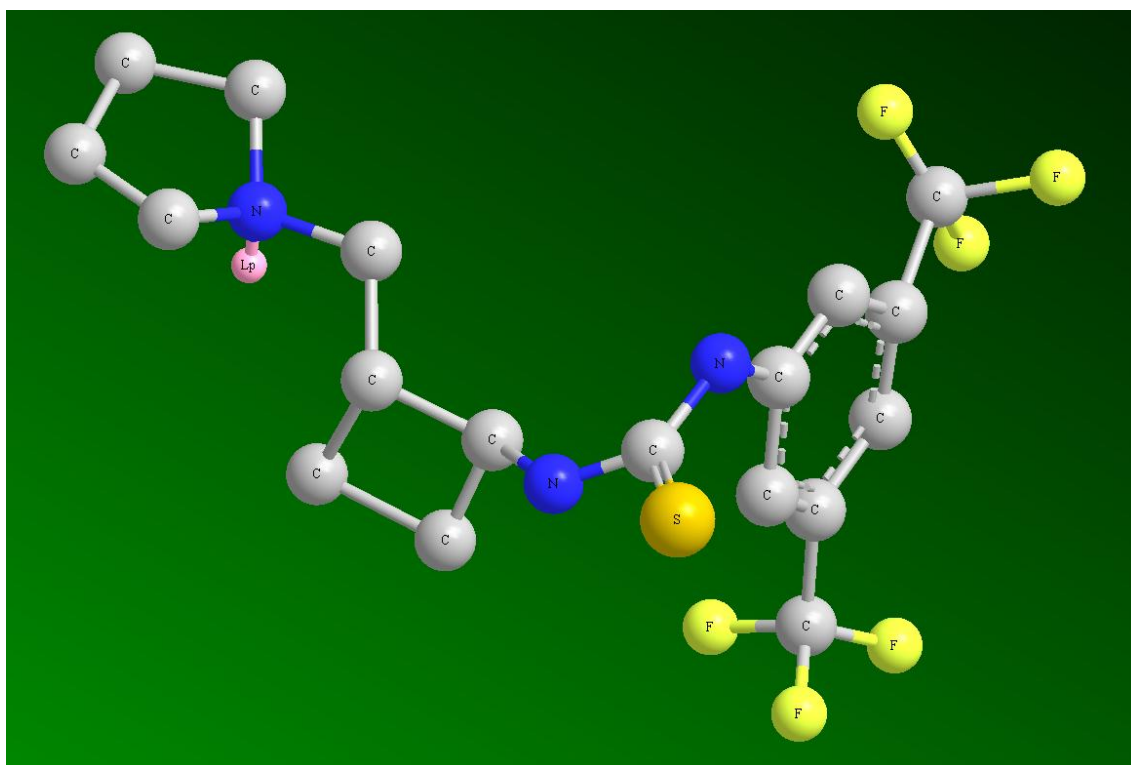


## SÍNTESI DE TIOUREES QUIRALS I EL SEU ÚS COM A ORGANOCATALITZADORS



**Albert Gargallo Garriga**

Màster en Experimentació Química

Treball de recerca

Dirigit per la Dra. Ona Illa

*Universitat Autònoma de Barcelona*

Facultat de Ciències, Departament de Química

2010





DEPARTAMENT DE QUÍMICA

## **SÍNTESI DE TIOUREES QUIRALS I EL SEU ÚS COM A ORGANOCATALITZADORS**

Memòria presentada per aspirar al títol de  
Màster en Experimentació en Química  
per la Universitat Autònoma de Barcelona,  
presenta Albert Gargallo Garriga

Ona Illa Soler

Albert Gargallo Garriga  
*Bellaterra, 1 de Desembre 2010*





## DEPARTAMENT DE QUÍMICA

Dra. Ona Illa Soler, Professora Lectora del Departament de Química Orgànica de la Universitat Autònoma de Barcelona

### CERTIFICA:

Que aquesta memòria amb títol “Síntesi de tiourees i el seu ús com a organocatalitzadors”, presentada per Albert Gargallo Garriga ha estat realitzada sota la meua direcció en els laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Així mateix, considerant que constitueix treball de Màster en Experimentació Química, autoritzo la seva presentació.

A Bellaterra, 1 de desembre de 2010

Ona Illa Soler



## **AGRAÏMENTS**

A la Dra. *Ona Illa Soler*, directora d'aquest Màster en Experimentació Química, per la seva ajuda en els moments més necessaris i el seu suport en aquest màster i a la Dra. *Rosa M. Ortuño Mingarro* per haver-me donat la oportunitat d'entrar en aquest grup d'investigació.

Pel que fa als meus companys de laboratori *Eli, Jordi, Raquel, Esther, Sergi i Juanan* per la seva paciència, per l'ajuda que m'han ofert, pel seu suport i consells en els moments més necessaris i sobretot pels bons moments compartits junts i el bon ambient de treball que s'ha creat. En especial, al Dr. *Jordi* pel seu suport incondicional i per la seva motivació en els moments difícils.

A tots i cada un dels meus *amics, companys de carrera, companys del bàsquet*, i sobretot a la *Silvia* pel seu suport constant, la seva paciència i pels moments d'alegria quan eren necessaris.

A la *meva família* pel seu recolzament incondicional per a prosseguir endavant en tots els moments, i la seva paciència en els pitjors dies. Però, sobretot agrair-los els valors de la constància i de l'esforç per complir els objectius de la vida.

Finalment gràcies per a tots aquells que en algun moment us heu interessat per aquest treball.





**ABREVIATURES**

Bn	Benzil
Cbz	Carbamat de benzil
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
SAQ	Servei d'Anàlisi Química
ppm	Parts per milió
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
PLE	<i>Pig Liver Estearase</i> (Esterasa del fetge de porc)
Pd/C	Pal·ladi sobre carboni
DPPA	Difenilfosforil azida
THF	Tetrahidrofurà
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
IR	Espectroscòpia d'Infraroig
t.a.	Temperatura ambient
anh.	Anhidre
atm.	Atmosferes
e.e.	Excés enantiomèric
rdt.	Rendiment
eq.	Equivalents
r.e.	Relació enantiomèrica
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
Cat.	Catalitzador
AcOEt	Acetat d'etil



## **ÍNDEX**

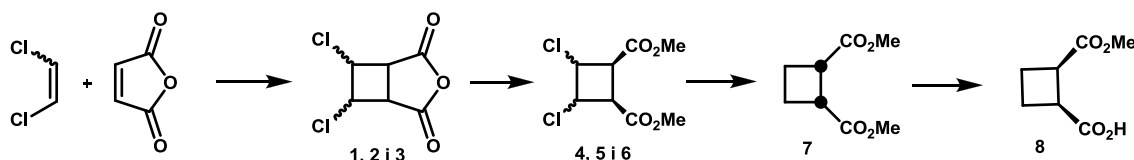
<b><u>0. RESUM</u></b>	1
<b><u>1. INTRODUCCIÓ</u></b>	2
1. Síntesi enantioselectiva i catàlisi asimètrica	2
1.1 Les urees i tiourees com a organocatalitzadors	5
1.1.1. Urees d'Etter.	6
1.1.2. Tiourees de Curran i Kuo	7
1.1.3. Tiourees de Jacobsen	8
1.1.4. Tiourees de Takemoto	9
1.1.5. Tiourees de Connon	11
1.1.6. Tiourees de Chen	11
1.2. Precedents en el grup	13
<b><u>2. OBJECTIUS</u></b>	16
<b><u>3. RESULTATS I DISCUSSIÓ</u></b>	17
3.1 Disseny d'una estratègia sintètica per a l'obtenció de la tiourea.	17
3.1.1. Síntesi de l'intermedi clau, <b>8</b>	18
3.1.2. Primera estratègia de síntesi de la tiourea	21
3.1.3. Segona estratègia de síntesi de la tiourea	23
3.2. Proves de la activitat de la tiourea <b>18</b> com a organocatalitzador	28
3.3. Síntesi de la tiourea <b>19</b>	31
3.4. Proves de la activitat de la tiourea <b>19</b> com a organocatalitzador	33
<b><u>4. CONCLUSIONS</u></b>	35

<b><u>5. PART EXPERIMENTAL</u></b>	<b>36</b>
5.1 OBSERVACIONS GENERALS	36
Espectroscòpia i espectrometria	36
Cromatografia	37
Reaccions fotoquímiques	37
Utilitats generals de laboratori	37
5.2 SÍNTESI DE DIFERENTS COMPOSTOS	39
Síntesi de l'anhidrid 3,4-diclorociclobutan-1,2-dicarboxílic, <b>1,2 i 3</b>	39
Síntesi del 3,4-diclorociclobutan-1,2-dicarboxilat de dimetil, <b>4,5 i 6</b>	40
Síntesi del 1,2-ciclobutandicarboxilat de dimetil, <b>7</b>	41
Síntesi de l'àcid 1-metoxycarbonil-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-2-carboxílic, <b>8</b>	42
Síntesis del 2-hidroximetil-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-1-carboxilat de metil, <b>9</b>	43
Síntesis del 2-metil sulfonil-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-1-carboxilat de metil, <b>10</b>	44
Síntesis del 2-morfolinametil-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-1-carboxilat de metil, <b>11</b>	45
Síntesis del 2-azidocarbonil-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-1-carboxilat de metil, <b>12</b>	46
Síntesis del 2-benziloxycarbonilamino-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-1-carboxilat de metil, <b>13</b>	47
Síntesis del 2-hidroximetil-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-ciclobutancarbamat de benzil, <b>14</b>	48
Síntesis del benziloxycarbonilamino-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-metil metansulfonat, <b>15</b>	49
Síntesis del 2-(1'-pirrolidinilmetil)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan-carbamat de benzil, <b>16</b>	50
Síntesis del 2-(1'-pirrolidinilmetil)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-ciclobutan amina, <b>17</b>	51
Síntesis del 1-fenil-3-(2'-(1''-pirrolidinilmetil)-(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> )-ciclobutan) tiourea, <b>18</b>	52
Síntesis 1-(3''',5'''-bis(trifluorometil)fenil)-3-(2'-(1''-pirrolidinilmetil)-(1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> )-ciclobutan) tiourea, <b>19</b>	53
<b><u>6. ANNEX</u></b>	<b>54</b>

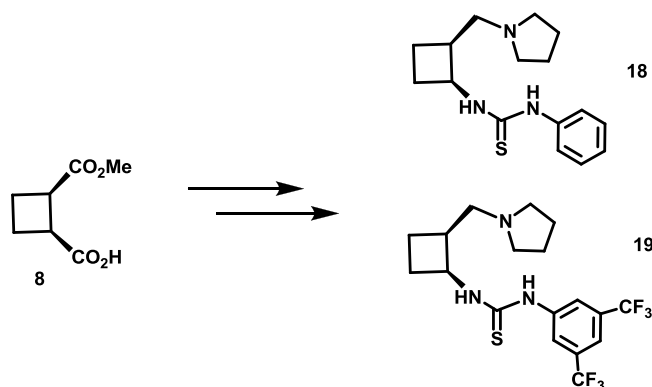
## 0. RESUM

En el present treball de recerca s'ha posat a punt la síntesi d'organocatalitzadors bifuncionals ciclobutànics de tipus tiourea. Amb aquests catalitzadors s'han realitzat proves en reaccions d'addició de malonats a nitroalquens.

Amb aquest objectiu i a través d'una metodologia prèviament descrita al grup, s'ha preparat el producte intermedi **8** partint de dicloroetilè i anhídrid maleic.



A partir d'aquest compost de partida, l'àcid 1-metoxycarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-2-carboxílic, **8**, i per reaccions successives, s'han sintetitzat les tiourees bifuncionals **18** i **19**.



Aquests catalitzadors han estat assajats en la reacció d'addició d'un malonat a un nitroalquè, obtenint-se bons rendiments i excessos enantiomèrics.



## **1. Introducció**





## 1. INTRODUCCIÓ

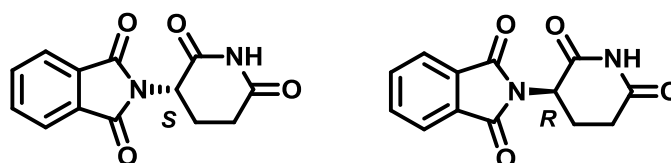
### Síntesi enantioselectiva i catàlisi asimètrica

L'estudi de les transformacions de la matèria, és a dir els processos que anomenem reaccions químiques, segueix sent un tema central per a l'avanç de la humanitat.

En aquest àmbit se situa la disciplina de la catàlisi asimètrica, el disseny de transformacions químiques en les que una petita quantitat d'una substància, denominada catalitzador, promou la transformació de quantitats comparativament grans de matèria prima senzilla en productes estructuralment més complexos i amb configuració tridimensional predefinida.

La catàlisi asimètrica ha estat objecte d'intensos estudis durant les quatre o cinc últimes dècades però, tot i els enormes avanços, en algunes reaccions encara hi ha manca de mètodes de preparació selectiva per a cada estereoisòmer.<sup>1</sup>

Parlem d'estructures estereoisomèriques o simplement estereoisòmers quan dues molècules amb idèntica composició i constitució poden presentar estructures no idèntiques (no superposables) per tenir disposats els àtoms segons orientacions espacials diferents (configuració). D'aquesta diferència poden dependre certes propietats macroscòpiques dels compostos i afectar de diferents maneres al nostre metabolisme. Per exemple, el cas del fàrmac conegut amb el nom de la Talidomida que s'usava com a sedant o calmant de las nàusees provocades per l'embaràs. Els investigadors van descobrir que hi havia dos "tipus" de talidomides diferents, encara que d'igual fórmula molecular, en les quals canviava la disposició dels substituents d'un carboni, el carboni estereogènic. Per tant es trobava (segons la nomenclatura actual) la forma *R* (que produeix l'efecte sedant que es buscava) i la *S* (que produeix efectes teratogènics). Aquest descobriment va produir que a partir d'aquest moment es tingués en compte la estereoisomeria en les molècules dels fàrmacs. La seva estructura es mostra a la **Figura 1**.



**Figura 1**

<sup>1</sup> *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Berlin (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer Verlag, **2004**.

La síntesi no estereoselectiva condueix a racemats, és a dir, mescles al 50 % de cada enantiòmer. La separació d'aquestes mescles només és possible mitjançant tècniques de cristal·lització selectiva, o bé cromatogràfiques utilitzant fases estacionàries quirals. Aquestes tècniques no són universalment aplicables i comporten generalment el desaprofitament del 50% del producte preparat. La síntesi asimètrica, és a dir la que condueix de forma selectiva al estereoisòmer desitjat, és *a priori* més respectuosa amb els criteris de sostenibilitat econòmica i mediambiental. De forma simple, es tractaria de sobrepassar una menor barrera d'energia per aconseguir el producte. Hi ha dues maneres principals d'assolir la inducció asimètrica en una reacció:

- a) Estequiomètricament: en què almenys el substrat o el reactiu és quiral.
- b) Catalítics: afegint una petita quantitat d'agent extern quiral.

L'aproximació a) requereix quantitats estequiomètriques d'un o més reactius enantiomèrics purs, ja que per cada molècula de producte que es genera es requereix una molècula de partida quiral. L'opció b) la majoria de vegades requereix quantitats sub-estequiomètriques de l'inductor quiral o catalitzador, en quantitat variable respecte a la quantitat de matèria a transformar, i és, per tant, molt més atractiva. Sens dubte, és també el més difícil de desenvolupar ja que el catalitzador: (I) ha d'actuar en més d'un cicle, coordinant i descoordinant el substrat, producte i/o reactius de forma reversible, (II) ha d'accelerar (catalitzar) la reacció i (III) cal establir models moleculars fiables que expliquin tant la seva activitat catalítica com la inducció estereoquímica que exerceix.

Fins l'any 2000, les investigacions en el camp de la catàlisi es van centrar sobre tot en catalitzadors organometàl·lics. Aquests són complexos formats per un metall central i lligands orgànics quirals perifèrics. El metall, bé per les seves propietats d'àcid de Lewis o per la seva capacitat de  $\pi$ -coordinació, compleix el paper principal d'activar la molècula a ser transformada així com organitzar al voltant d'ell un estat de transició ordenat, mentre que els lligands orgànics, a més d'alterar les propietats electròniques del metall, són els responsables de donar un entorn quiral i, per tant, de la inducció asimètrica. S'han arribat a dissenyar catalitzadors molt eficients i estereoselectius sobre tot en reaccions de reducció (hidrogenació de dobles enllaços carboni-carboni) i oxidació (dihidroxilació i epoxidació de dobles enllaços carboni-carboni).<sup>2</sup> Els complexos metàl·lics han estat àmpliament utilitzats ja que presenten una elevada diversitat estructural i molecular, i un ample rang de patrons de reactivitat que poden ser fàcilment modificats. A més, es poden utilitzar en quantitats catalítiques

<sup>2</sup> *Asymmetric Organocatalysis*, Weinheim (Eds.: A.Berkessel, H.Gröger), Wiley-VCH, 2005

inferiors al 1% amb un elevat reciclatge. Tot i això, els catalitzadors metàl·lics també presenten inconvenients com preu elevat, baixa disponibilitat, toxicitat, contaminació, tractament especial dels residus de les reaccions...

Tot i que existeixen alguns precedents anteriors,<sup>3</sup> l'eclosió de l'organocatàlisi asimètrica es va donar als anys 1990. Aquesta nova forma de catàlisi es caracteritza per l'absència de metalls. Així, la formació d'enllaços carboni-carboni i carboni-heteroàtom (heteroàtom= N, O, S, Cl, etc) poden ser promoguts per molècules orgàniques de mida molecular relativament petita, accessibles en poques etapes a partir de fonts naturals, principalment, aminoàcids i alcaloides, i constituïdes fonamentalment per C, H, N, O, S i P. L'organocatàlisi asimètrica es basa en l'ús de substàncies orgàniques senzilles quirals per l'activació dels substrats. Algunes vegades, aquests organocatalitzadors funcionen amb el principi de doble activació dels substrats: el catalitzador presenta en la seva estructura una funcionalitat múltiple (generalment doble) que permet interaccionar de forma simultània amb els dos components d'una reacció, típicament un nucleòfil i un electròfil. L'acció doble condueix a una activació més efectiva de la reacció, també a un ordenament espacial millor i, per tant, a nivells d'estereoinducció òptims. En conseqüència, s'han convertit en una eficient alternativa complementària als procediments més clàssics de catàlisi controlada per metalls.<sup>4</sup>

Les claus per a que la catàlisi asimètrica sigui efectiva són que el complex que es generi després de la interacció (coordinació) catalitzador-substrat sigui considerablement més reactiu que el substrat en estat no coordinat i que l'estat de transició en el que el substrat, el reactiu i el catalitzador interaccionen es caracteritzi per un elevat ordre que imposi restriccions espacials i dirigeixi la formació dels nous enllaços segons una orientació espacial preferent.

Per altra banda, en el cas de les reaccions dutes a terme en absència de metall, podem trobar que en general:

- a) No és necessari l'ús d'atmosfera inert ni de dissolvents anhidres.
- b) Les molècules orgàniques que s'empren com organocatalitzadors són, en general, menys costoses que els anàlegs metàl·lics i més estables que els enzims i altres catalitzadors bioorgànics.
- c) Aquestes molècules, en alguns casos, poden ser immobilitzades sobre un suport sòlid i es poden reutilitzar més fàcilment que els anàlegs organometàl·lics.

<sup>3</sup> Per exemple: Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

<sup>4</sup> *Enantioselective Organocatalysis*, New York (Ed.:P. I. Dalko), Wiley-VCH, **2007**.

Un altre aspecte important que fa que els mètodes organocatalítics resultin atractius és des del punt de vista mediambiental degut a la absència de metalls o en la preparació de fàrmacs que no toleren la contaminació metàl·lica.

Seguint la classificació que van fer Dalko i Moisan dels organocatalitzadors, segons els mecanismes d'actuació, podem distingir entre els següents tipus:<sup>5</sup>

- a) Els que porten a terme l'activació de la reacció mitjançant la formació d'enllaços covalents amb un dels substrats, com és el cas del catalitzador *L*-prolina i derivats.<sup>6</sup>
- b) Els que no formen enllaços covalents amb els substrat i l'activació es produeix mitjançant interaccions més dèbils. Per exemple, els catalitzadors de tipus urees i tiourees.<sup>7</sup>
- c) Els anomenats catalitzadors de transferència de fase, els quals transporten un ió orgànic d'una fase a l'altra a través d'un complex *host-guest* quirals on reaccionarà per bescanvi iònic.<sup>8</sup>
- d) Aquells catalitzadors que poden seleccionar el substrat depenent de la grandària o d'un altre criteri estructural, en reaccions que tenen lloc en cavitats moleculars quirals. Un exemple d'aquest tipus de catalitzadors el constitueixen les ciclodextrines.<sup>9</sup>

### Les urees i tiourees com a organocatalitzadors

Les urees quirals i els compostos relacionats són molècules que han rebut una gran atenció degut a les aplicacions que se'n deriven, tant en processos de reconeixement molecular com en la preparació de nous materials quirals. S'han estudiat les seves propietats de plegar-se i autoassociar-se, i algunes urees han estat utilitzades en enginyeria cristal·lina i en catàlisi heterogènia.

En els últims anys, les tiourees han estat utilitzades com organocatalitzadors en una gran varietat de reaccions. No ha de resultar estrany que s'hagin desenvolupat més catalitzadors de tiourees que de urees, degut a les següents raons:

- a) Les tiourees tenen una major solubilitat en dissolvents orgànics.

<sup>5</sup> P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726-3748.

<sup>6</sup> Per exemple: P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138-6171.

<sup>7</sup> Per exemple: a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299-4306; b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418-5427.

<sup>8</sup> Per exemple: *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Weinheim (Ed.: K. Maruoka), Wiley-VCH, **2008**.

<sup>9</sup> Per exemple: E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4147-4174.

- b) Les tiourees posseeixen una major capacitat donadora d'hidrogen com a conseqüència de la seva major acidesa ( $pK_a$  tiourea = 21.0,  $pK_a$  urea = 26.9).<sup>10</sup>
- c) Les tiourees tenen una menor tendència a la auto-associació que les urees, ja que (aquestes urees) són acceptors més forts de protons.

Per aquestes raons les tiourees són millors candidates que les urees.

En els últims anys molts grups d'investigació s'han centrat en el desenvolupament d'organocatalitzadors quirals que interaccionen amb els substrats mitjançant enllaços d'hidrogen.

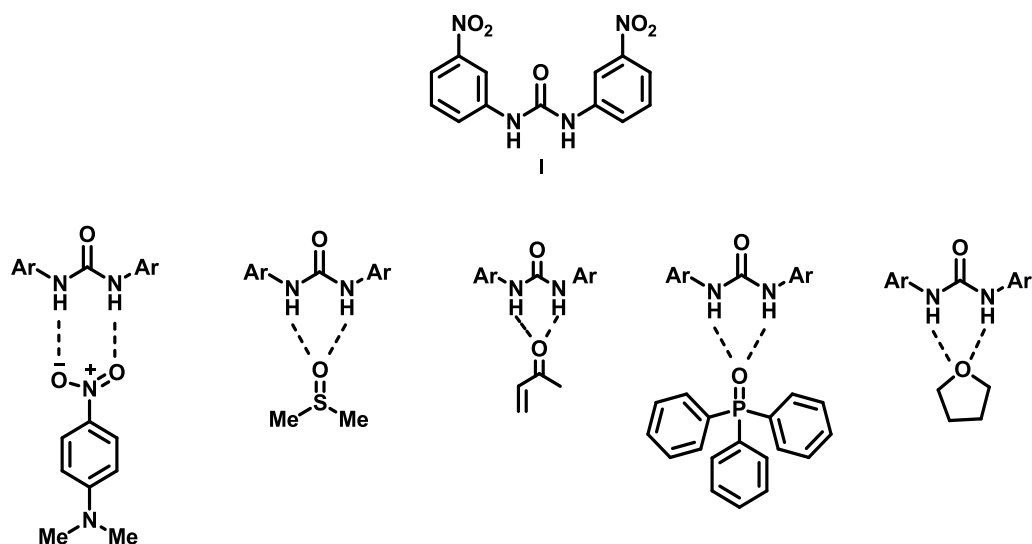
La formació d'enllaços d'hidrogen degut a la presència del grup urea o tiourea afavoreix l'autoassemblatge. Encara que els enllaços d'hidrogen representen una contribució energètica baixa, influeixen en l'obtenció d'una conformació preferent mitjançant la formació d'una estructura tridimensional més o menys rígida. D'aquesta manera contribueixen a la afinitat i selectivitat en el reconeixement molecular. També juguen un paper important en l'estabilització dels intermedis de reacció i modulant la reactivitat d'aquests, de manera similar a la catàlisi metàl·lica.

Les tiourees quirals enantiomèricament pures, degut a la seva capacitat de formació d'enllaços d'hidrogen, s'han utilitzat per fixar una orientació determinada d'un grup funcional acceptor, que després reaccionarà preferentment per una zona menys impedida estèricament amb el reactiu escollit.

Etter i col·laboradors van ser els primers en descriure exemples d'urees, en particular van descobrir que les diaril urees amb substituents atraients d'electrons,<sup>11</sup> tal com observem a la **Figura 2**, co-cristal·litzaven fàcilment amb una gran varietat d'acceptors de protons, com els que tenien en la seva estructura grups nitro, èters, carbonils, òxids de fosfines i sulfòxids (Figura 2). Aquest fet va inspirar el desenvolupament posterior d'un nou camp utilitzant urees/tiourees com catalitzadors.

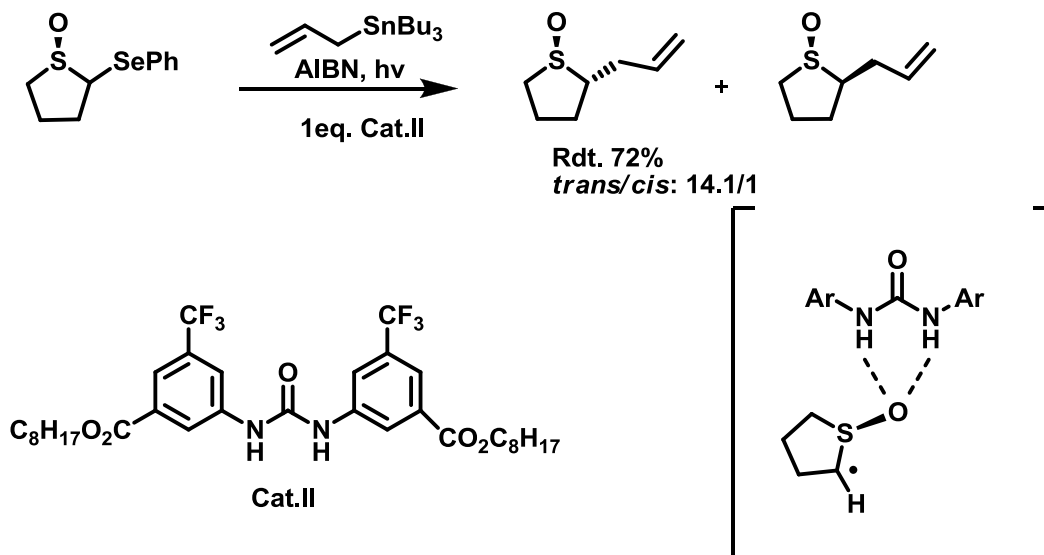
<sup>10</sup> F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Jr. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903-5904.

<sup>11</sup> a) M. C. Etter, *Acc.Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126; b) T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072-7080.



**Figura 2.** Exemples de molècules co-cristalitzades amb la urea

Els primers en utilitzar aquest tipus de molècules com organocatalitzadors van ser Curran i Kuo, que van emprar la diaril urea II en la reacció d'al·lilació de sulfòxids (**Esquema 1**)<sup>12</sup> i en el reordenament de Claisen,<sup>13</sup> d'aquesta manera es van convertir en els pioners d'aquest camp.

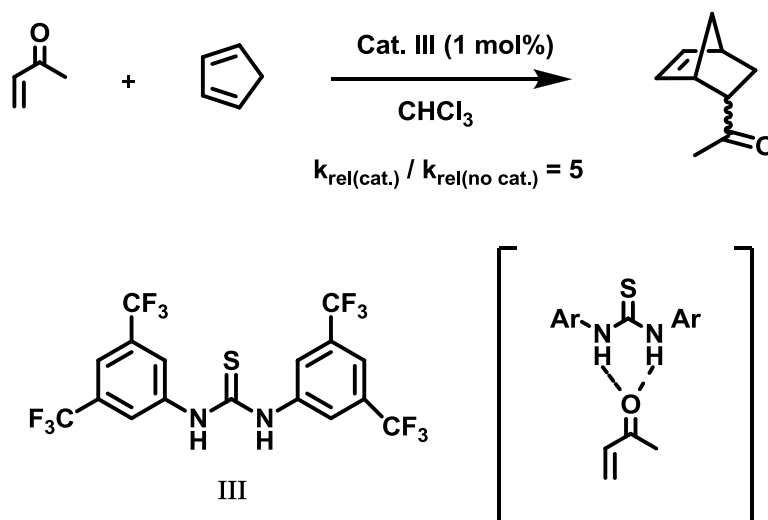


**Esquema 1.** Reacció d'al·lilació de sulfòxids catalitzada per la urea II .

<sup>12</sup> D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259-3261.

<sup>13</sup> D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647-6650.

Una de les primeres tiourees no quirals descrites en organocatàlisi és la utilitzada per Schreiner i els seus col·laboradors per l'estudi de la reacció de Diels-Alder (**Esquema 2**)<sup>14</sup>



**Esquema 2.** Reacció de Diels-Alder catalitzada per la tiourea III.

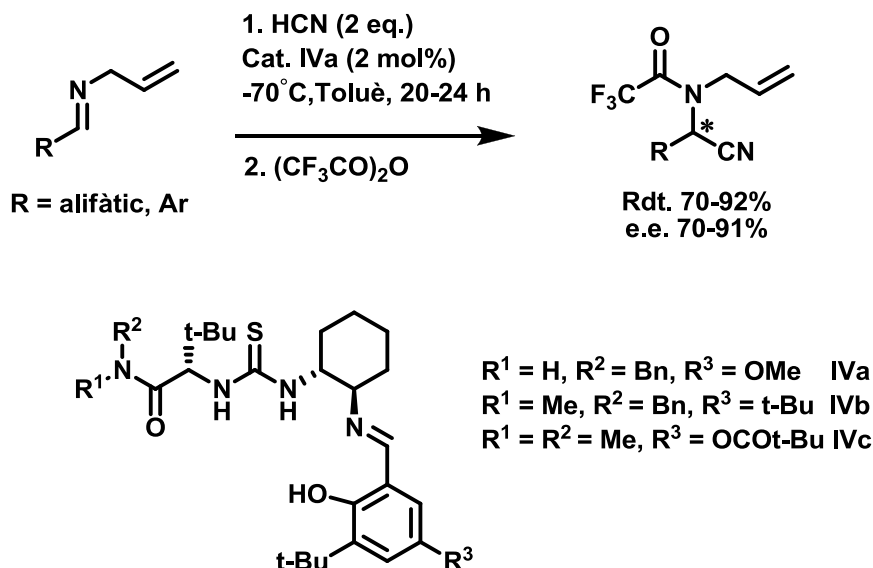
Alguns exemples de tiourees quirals importants desenvolupades en el camp de la organocatàlisi es presenten a continuació:

- **Tiourees de Jacobsen**

Una de les contribucions més importants en el camp de les tiourees i urees quirals va ser la del grup de Jacobsen, que es trobava treballant en el disseny de lligands per catalitzadors metàl·lics, quan van observar que un d'aquests lligands podia actuar com a catalitzador en absència del metall i de manera eficient en la reacció d'addició d'àcid cianhídric a *N*-al·lil imines, obtenint-se bons excessos enantiomèrics en els productes finals (**Esquema 3**).<sup>15</sup>

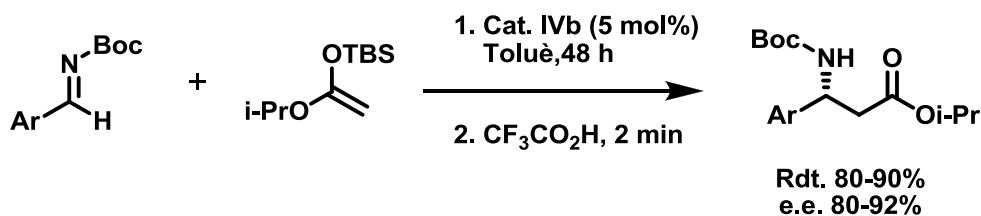
<sup>14</sup> A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407-414.

<sup>15</sup> M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902.



**Esquema 3.** Reacció de Strecker catalitzada per la tiourea IVa.

A posteriori, van emprar derivats d'aquest catalitzador en altres reaccions obtenint bons rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics. Per exemple, en la reacció de Mannich entre silil acetals de cetenes i *N*-Boc aldimines (**Esquema 4**),<sup>16</sup> i en altres exemples com reaccions de aza-Morita-Baylis-Hillman i d'hidrofosfonilació de *N*-benzil imines.



**Esquema 4.** Reacció tipus Mannich catalitzada per IVb

- **Tiourees de Takemoto**

Una de les addicions de Michael més importants en Química Orgànica és la de nucleòfils a nitroolefines, degut a l'elevada funcionalització dels compostos que es creen.<sup>17</sup> Takemoto i els seus col·laboradors van desenvolupar la primera addició de malonat a nitroalquens de forma organocatalítica i enantioselectiva, empleant una nova tiourea (**V**) (**Esquema 5**).<sup>18</sup> Van obtenir bons rendiments i excel·lents excessos

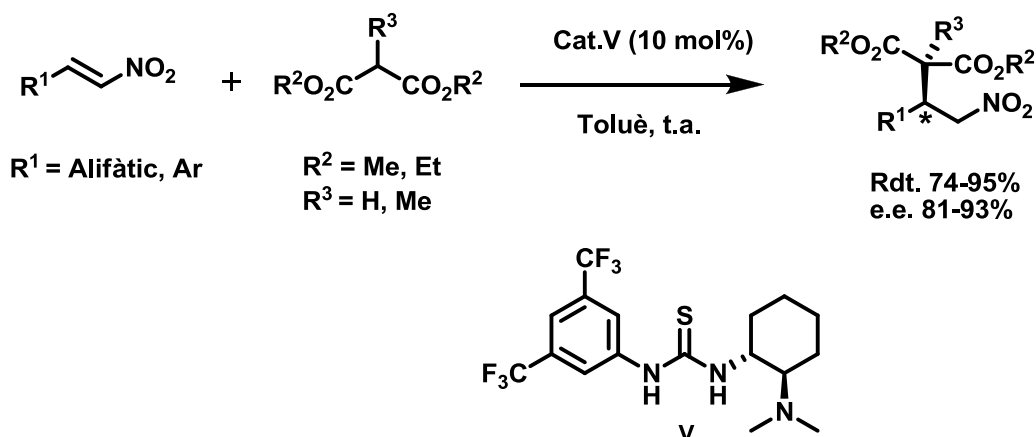
<sup>16</sup> A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964-12965.

<sup>17</sup> O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877-1894.

<sup>18</sup> T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 125, 12672-12673.



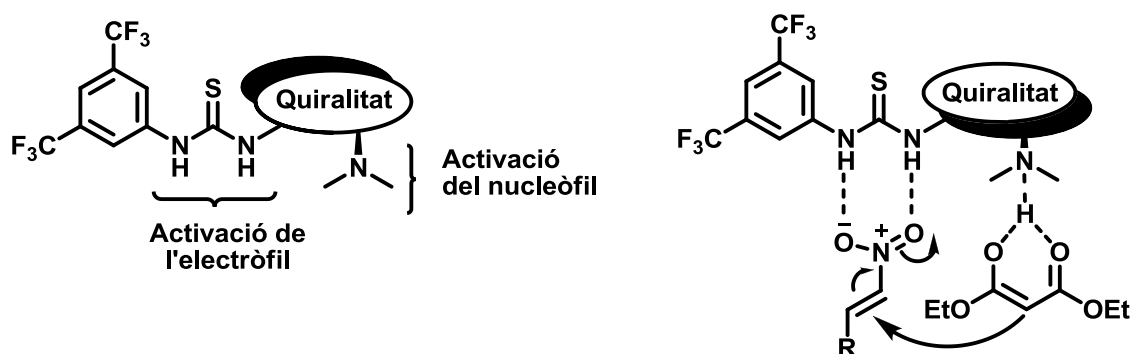
enantiomèrics, sent els precursors dels millors resultats obtinguts fins el moment per aquesta reacció.



**Esquema 5.** Addició estereoselectiva de Michael de malonats a nitroalquens catalitzada per la tiourea **V**.

Amb aquesta tiourea, el grup de Takemoto va introduir el concepte de catalitzadors bifuncionals. En aquest tipus d'estructura, el grup tiourea fixa i activa l'electròfil i simultàniament, l'amina actua com a base i activa el nucleòfil. D'aquesta manera, és possible controlar l'aproximació estereoselectiva dels substrats.

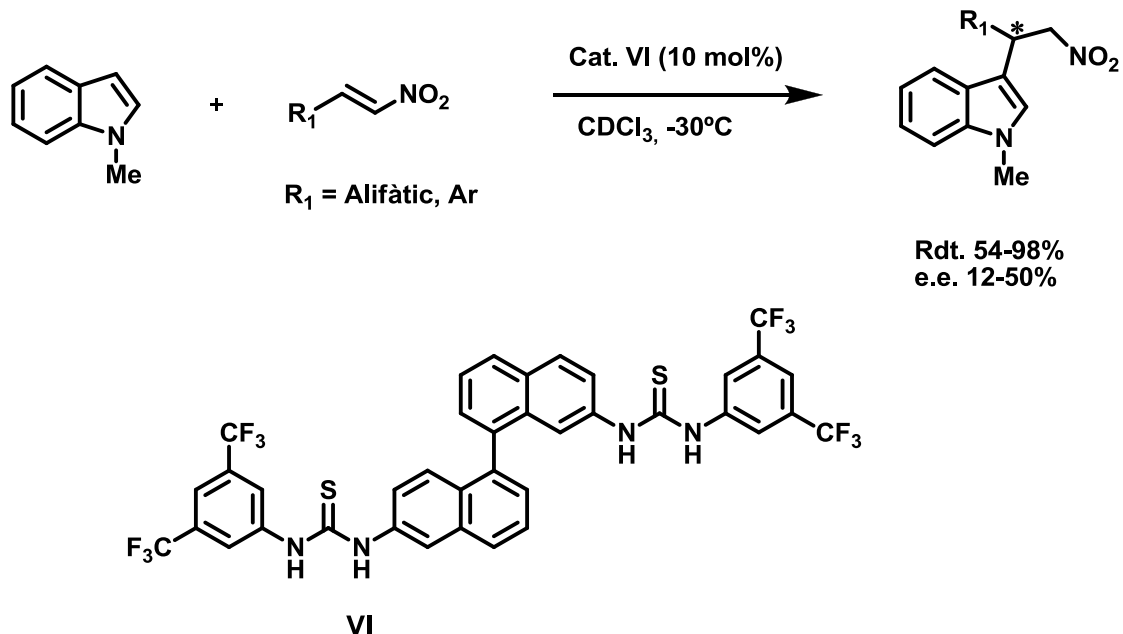
L'estudi per difracció de raig X de la estructura del catalitzador, mostra que la tiourea i el grup amino es troben orientats en la mateixa direcció, per tant, és possible que l'aproximació del nucleòfil i la nitroolefina sigui per la mateixa cara del catalitzador (**Figura 3**).



**Figura 3.** Activació dual i concepte d'organocatalitzador bifuncional

- **Tiourees de Connon**

Posteriorment, Connon i els seus col·laboradors van desenvolupar una gran varietat de tiourees a fi de trobar millors resultats en termes d'activitat i inducció asimètrica en la reacció d'alquilació de Friedel-Crafts de *N*-metilindole i nitroolefines.<sup>19</sup>



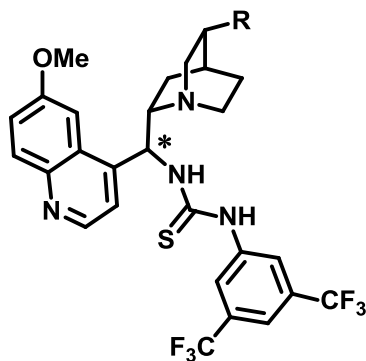
**Esquema 6.** Reacció de Friedel-Crafts de *N*-metilindole i nitroolefines.

En aquest cas, no està clar com acaba de funcionar el catalitzador. Els autors proposen que potser l'activació del nitroalquè és deguda a la interacció amb un únic *NH* àcid accessible de les tiourees, aquest fet es basa en l'estudi per difracció de raigs X de l'estructura cristal·lina del catalitzador. Cal esmentar, que no aconsegueixen la millora de resultats en termes d'activitat i tampoc en inducció asimètrica.

- **Tiourees de Chen**

Un altre gran grup de tiourees són les derivades d'alcaloides de *cinchona*, que inicialment van ser sintetitzades per Chen i els seus col·laboradors.

<sup>19</sup> E. M. Fleming, T. McCabe, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7037-7042.



**Figura 4.** Tiourea provinent d'alcaloides de *cinchona* utilitzada per catàlisi.

Aquesta tiourea utilitzada per reaccions d'addicions de Michael posseeix una configuració relativament rígida en què les estructures de base de Brønsted i els enllaços d'hidrogen es troben molt a prop del centre esterogènic. La molècula es pot dividir en tres parts; a) La part de l'anell quinuclidina: on trobem una amina terciària que, generalment, activa el component nucleòfil de la reacció i indueix a una aproximació determinada a l'altre reactiu, b) La part on es troba el grup *N*-aril de la tiourea, que facilita l'orientació selectiva de la unió del substrat i influeix en el  $pK_a$ . Per últim, c) El grup tiourea que activa l'electròfil mitjançant enllaços d'hidrogen.

Des dels treballs de Curran<sup>12</sup> fins l'actualitat, passant per la tiourea de Schreiner, s'han desenvolupat molts tipus de tiourees i urees quirals, que han estat emprades en múltiples reaccions. Com per exemple:

- Aza-Henry catalitzada per la tiourea bifuncional de Takemoto.<sup>20</sup>
- Nitro-Michael catalitzada per las tiourees bifuncionals de Jacobsen.<sup>21</sup>
- Morita-Baylis-Hillman catalitzada per tiourees del grup Nagasawa.<sup>22</sup>
- Alquilacions de Friedel-Crafts catalitzades per tiourees de Ricci i col·laboradors,<sup>23</sup> i de Connon.<sup>24</sup>
- Henry catalitzada per tiourees del grup Nagasawa.<sup>25</sup>

<sup>20</sup> T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, 6, 625-627.

<sup>21</sup> H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170-7171.

<sup>22</sup> Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 46, 4614-4628.

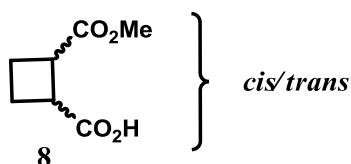
<sup>23</sup> G. Dessole, R. P. Herrera, A. Ricci, *Synlett* **2004**, 2374-2378.

<sup>24</sup> E. M. Fleming, T. McCabe, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7037-7042.

<sup>25</sup> Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643-1648.

## Precedents en la síntesi de urees i tiourees ciclobutàniques al nostre grup

En el nostre grup de recerca, la utilització del ciclobutà com a element de constricció conformacional és un tema clau. La presència de l'anell ciclobutànic aporta rigidesa i dos centres esterogènics de configuració absoluta coneguda. A més, hi ha accés als dos enantiòmers del isòmer *cis* i els dos del isòmer *trans* de l'àcid 1-metoxicarbonil-ciclobutan-2-carboxílic, **8**.

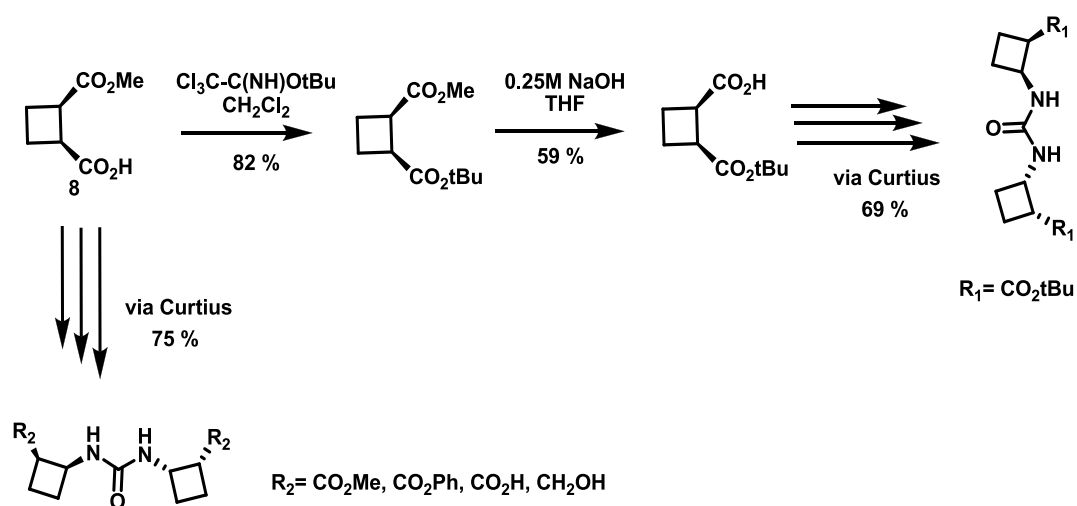


**Figura 5**

L'ús de l'hemièster **8** ha portat al grup de recerca a la síntesi de pèptids amb monòmers d'igual o diferent quiralitat, així com amb combinacions amb altres fragments lineals.<sup>26</sup> Més recentment, en el nostre grup d'investigació, s'han posat a punt mètodes sintètics eficients per a la preparació de diferents tipus de urees ciclobutàniques quirals substituïdes en les posicions 1,2 com la que es mostra en la **Esquema 7**. S'han sintetitzat urees bicícliques, i s'ha estudiat el mode d'agregació, tant en solució com en l'empaquetament cristal·lí. Totes les urees preparades tenen simetria  $C_2$ , i els dos anells ciclobutànics aporten un grup funcional addicional. S'ha observat que la naturalesa d'aquests grups influeixen en la disposició que les molècules adopten en la estructura cristal·lina.<sup>27</sup>

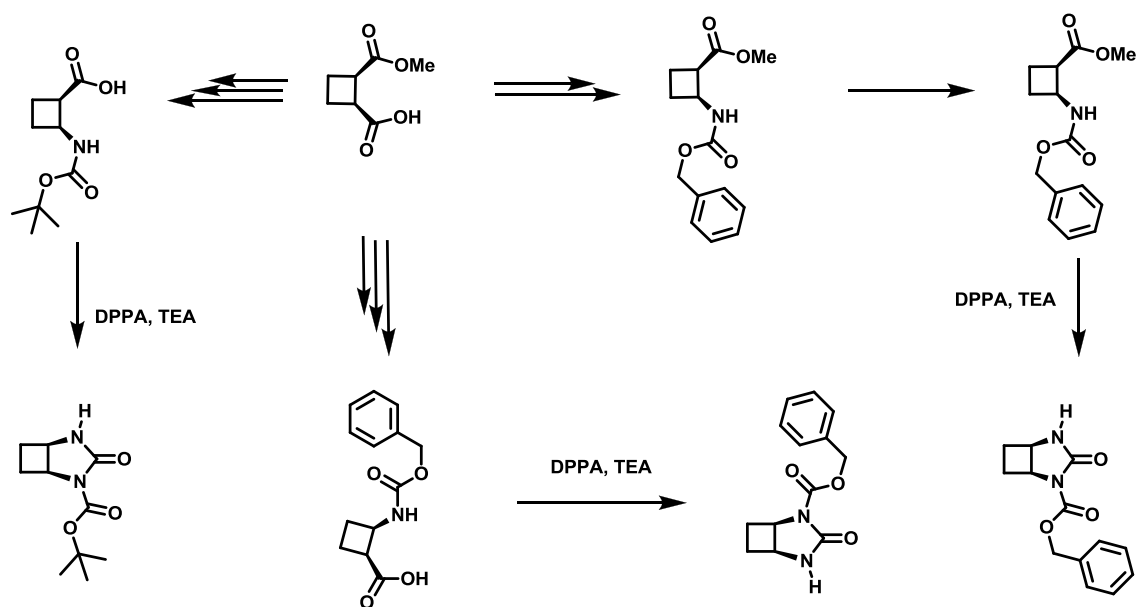
<sup>26</sup> a) E. Torres, E. Gorrea, K. Burusco, E. Da Silva, P. Nolis, F. Rúa, S. Bousset, I. Díez-Pérez, S. Dannenberg, S. Izquierdo, E. Giralt, C. Jaime, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 564-575. b) E. Torres, E. Gorrea, E. Da Silva, P. Nolis, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2301-2304. c) F. Rúa, S. Bousset, I. Díez-Pérez, V. Branchadell, E. Giralt, R. M. Ortuño, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3643-3645.

<sup>27</sup> S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963-7971.



**Esquema 7.** Fórmula general de urees bis(ciclobutàniques) amb simetria  $C_2$ .

En el nostre grup també s'han sintetitzat urees cícliques<sup>28</sup> com les que es mostren a l'**esquema 8**.



**Esquema 8**

<sup>28</sup> E. Gorrea, P. Nolis, Á. Álvarez-Larena, E. Da Silva, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 339-345.



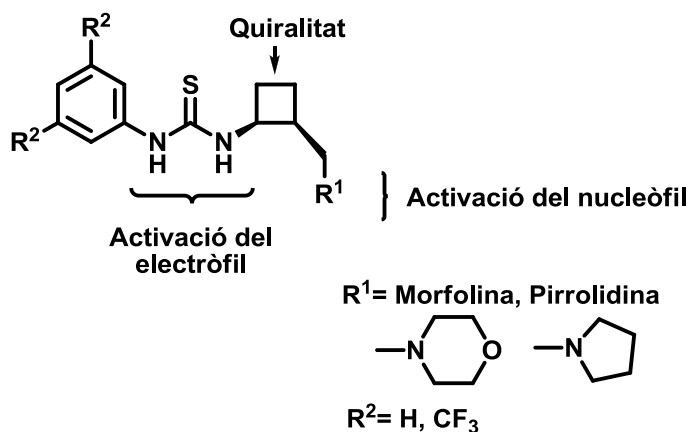
## 2. Objectius





## 2. OBJECTIUS:

A la vista de la rellevància de l'organocatàlisi en síntesi, ens proposem la preparació de tiourees monociclobutàniques quirals que compleixin amb el requisit de bifuncionalitat. Per tant, es vol sintetitzar uns catalitzadors que presentin a la seva estructura un lloc capaç d'activar el component nucleòfil i un altre per activar el component electròfil de la reacció. El que es pretén és, per un lloc, una activació més eficaç dels reactius i, per altra banda, un estat de transició de reacció més ordenat i, per tant, una millor inducció de quiralitat des del catalitzador al producte final. El disseny de l'organocatalitzador s'ha inspirat en el mètode d'activació dels catalitzadors de Takemoto com es pot observar en la **Figura 6**.



**Figura 6.** Disseny de l'organocatalitzador.

Així, el present treball suposa l'obertura d'una nova línia de recerca en el nostre grup, adreçada a l'organocatàlisi.

Un cop assolit el primer objectiu ens centrarem en les primeres proves en reaccions organocatalitzades. La reacció escollida ha estat l'addició del malonat de dietil al nitroestirè.



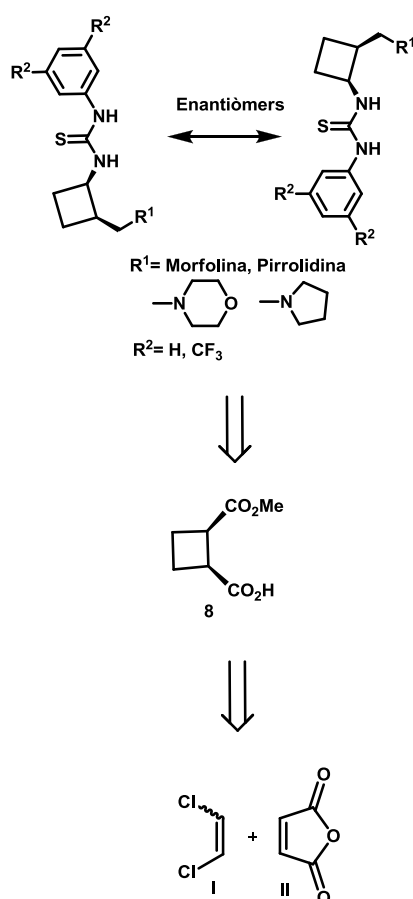
### **3. Resultats i Discussió**



### 3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

#### 3.1 DISSENY D'UNA ESTRATÈGIA SINTÈTICA PER A L'OBTENCIÓ DE LA TIOUREA.

Per assolir els objectius d'aquest Màster, el primer que cal fer és plantejar una estratègia sintètica per tal d'obtenir una tiourea bifuncional. Primer de tot, cal fer una anàlisi retrosintètica per tal d'establir la seqüència sintètica més adequada. Tenint en compte que es vol que les tiourees tinguin una unitat ciclobutànica quiral, s'utilitzarà com a intermedi l'àcid 1-metoxycarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-2-carboxílic, **8**, del qual el nostre grup d'investigació ha posat a punt una nova síntesi.<sup>26</sup> A partir de **8**, mitjançant transformacions successives, s'hauria de poder sintetitzar les molècules objectiu en les dues formes enantiomèriques.

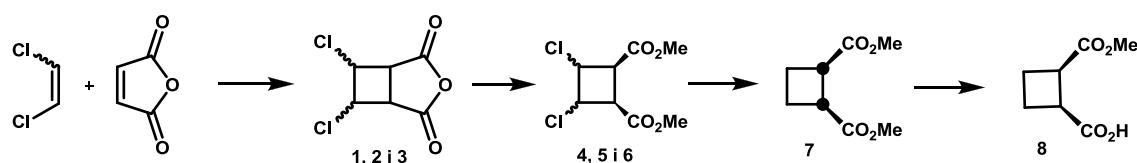


Esquema 8

### 3.1.1. Síntesi de l'intermedi clau, **8**

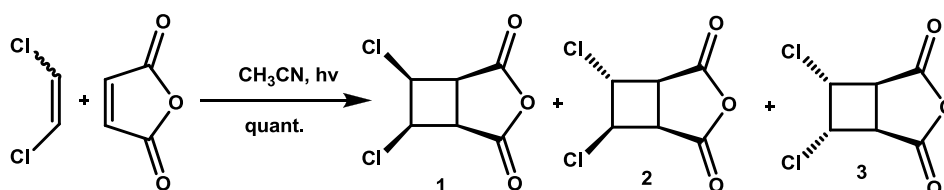
En primer lloc es va preparar a escala multigram l'intermedi clau, l'àcid 1-metoxicarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-2-carboxílic, **8**. En el nostre grup de recerca disposem de metodologies sintètiques adequades per la preparació de **8** de manera estereoselectiva.<sup>28</sup>

A l'esquema 7 es mostra la preparació de **8** de forma resumida.



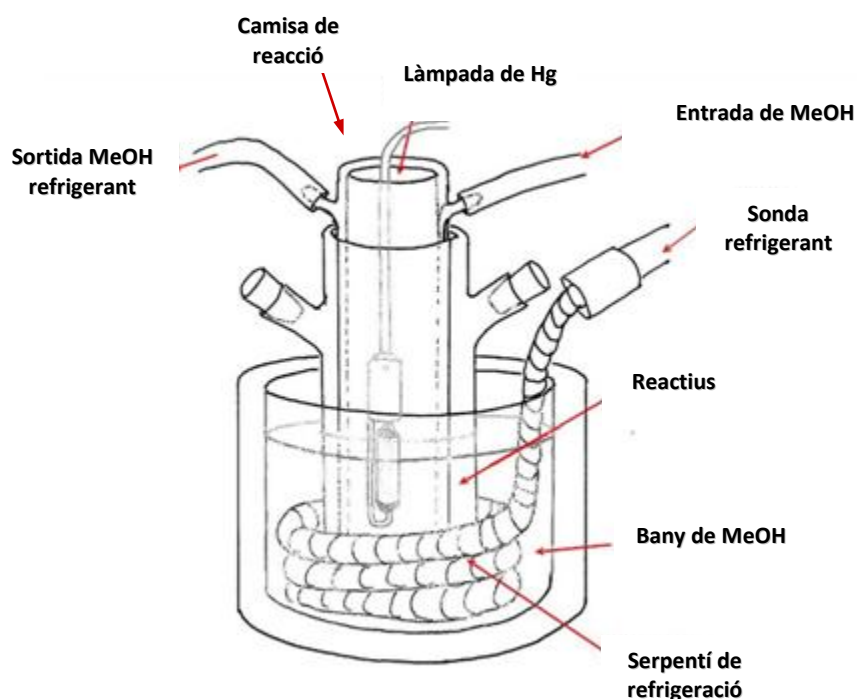
Esquema 9

Hi ha diferents mètodes sintètics descrits en la bibliografia per a la preparació de ciclobutans.<sup>29</sup> En el nostre grup de recerca s'ha optimitzat la metodologia descrita per Huet i col, i es realitza la preparació d'aquest compost partint d'una cicloadició fotoquímica [2+2]. La irradiació es realitza a -40°C en el si d'acetonitril sota atmosfera de nitrogen durant 4 hores, s'usa una camisa i un reactor de pyrex per on es fa circular un flux de metanol a -35 °C, gràcies a la utilització d'un bany refrigerant recirculatori (Figura 7).



Esquema 10

<sup>29</sup> (a) N. Gauvry, C. Comoy, C. Lescop, F. Huet, *Synthesis* **1999**, 4, 574. (b) R. Alibés, A. Álvarez-Larena, P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Parella, A. Rustullet, *Org. Lett.* **2006**, 8 (3), 491. (c) R. Alibés, P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Racamonde, A. Rustullet, A. Alvarez-Larena, J.F. Piniella, T. Parella, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 69.

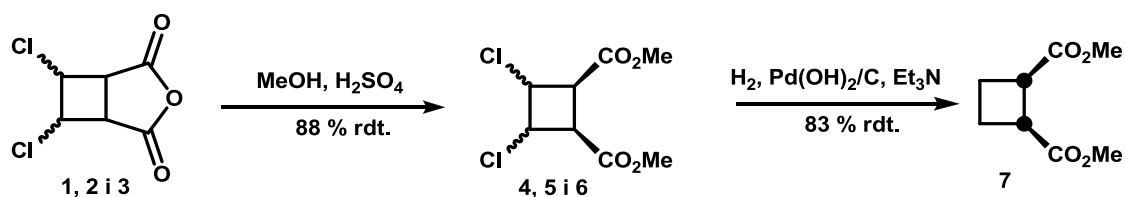


**Figura 7:** Representació del muntatge de la reacció fotoquímica

La reacció es porta a terme durant 4 hores controlant-la cada cert temps per ressonància magnètica nuclear de protó (RMN  $^1\text{H}$ ) o cromatografia en capa prima usant una barreja d'hexà - AcOEt 2:1 com a eluent.

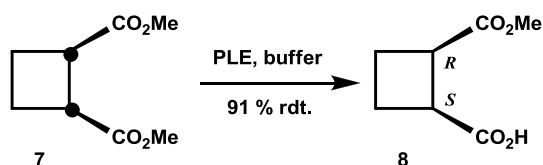
El *cis*-1,2-dicloroetilè emprat en la reacció és d'una puresa del 97 %, de manera que s'ha de tenir en compte el percentatge de compost *trans* que també formarà part dels reactius de partida. Així es preveu obtenir 3 isòmers diferents del producte en proporcions diferents. (**Esquema 10**).

A continuació es procedeix a l'obertura de l'anhídrid cíclic, que es duu a terme en presència d'àcid sulfúric i metanol en condicions anàlogues a les descrites prèviament<sup>29</sup> i, posteriorment, es redueix l'enllaç C – Cl, via hidrogenació. El cru de reacció es destil·la a pressió de 1.0 mbar i una temperatura de 150 °C, obtenint un líquid incolor.<sup>26</sup>



### Esquema 11

Un cop destil·lat el producte es prossegueix amb la síntesi del producte clau. La desimetrització del compost **7** (meso) és possible mitjançant la utilització de l'enzim *pig liver esterase* (PLE) capaç d'hidrolitzar l'èster metílic sobre el carboni proquiral S, obtenint-se l'hemièster (**8**) desitjat amb un excés enantiomèric del 92%.<sup>30</sup>



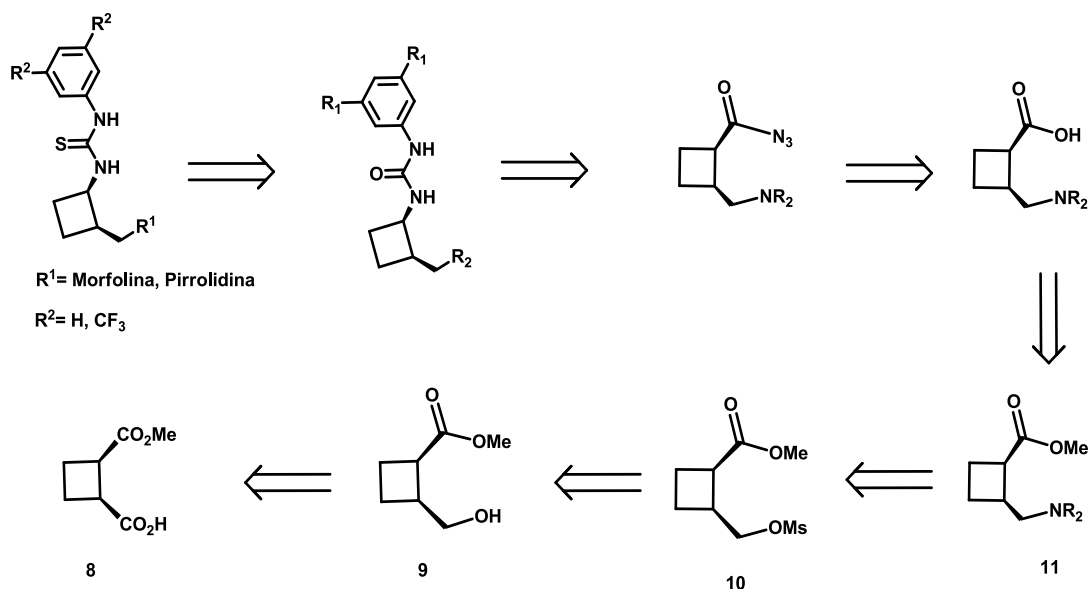
### Esquema 12

<sup>30</sup> M. Martín-Vilà, C. Minguillón, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 4291-4294.



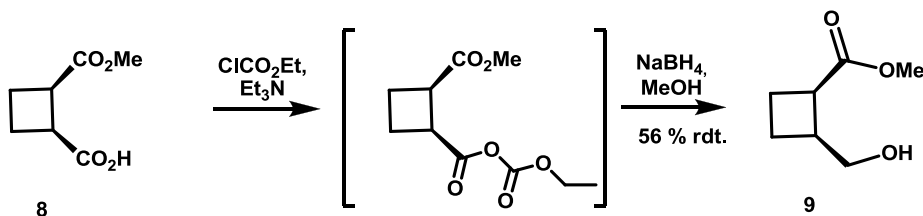
### 3.1.2. Primera estratègia de síntesi de la tiourea

Un cop sintetitzat l'intermedi clau, es va proposar la ruta retrosintètica per preparar una família de tiourees.



Esquema 13

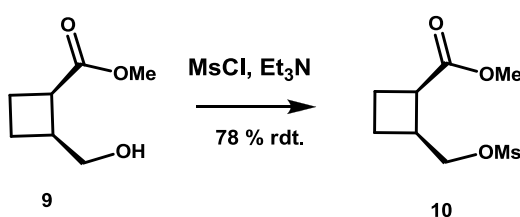
Per començar amb l'estratègia es va sintetitzar el compost **9** (Esquema 14) a partir de la reducció selectiva del grup carboxil present a **8**. Aquesta reacció té lloc activant prèviament l'àcid carboxílic mitjançant la reacció amb cloroformat d'etil per formar un anhidrid mixt. Seguidament aquest compost és reduït per l'aportació de dos hidrurs per part del tetrahidroborat de sodi en el si de metanol.



Esquema 14

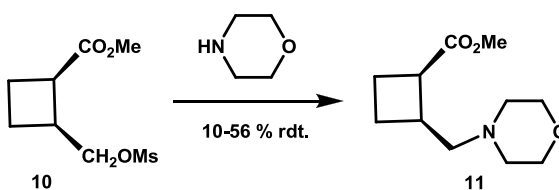
Va ser necessari optimitzar el temps d'aquesta reducció quimiosselectiva per tal de minimitzar la reducció parcial de l'èster metílic a alcohol, donant un diol. Tot i així, l'hidroxièster i el diol, al ser compostos tant diferents, és possible la seva separació mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent una mescla d'hexà-acetat d'etil en una proporció 3:2.

Seguint amb l'estratègia sintètica, es va prosseguir a transformar l'alcohol en un millor grup sortint, de tal manera, que es va convertir l'alcohol en un mesilat per reacció amb clorur de mesil en presència de trietilamina per neutralitzar l'àcid clorhídric que es forma.



**Esquema 15**

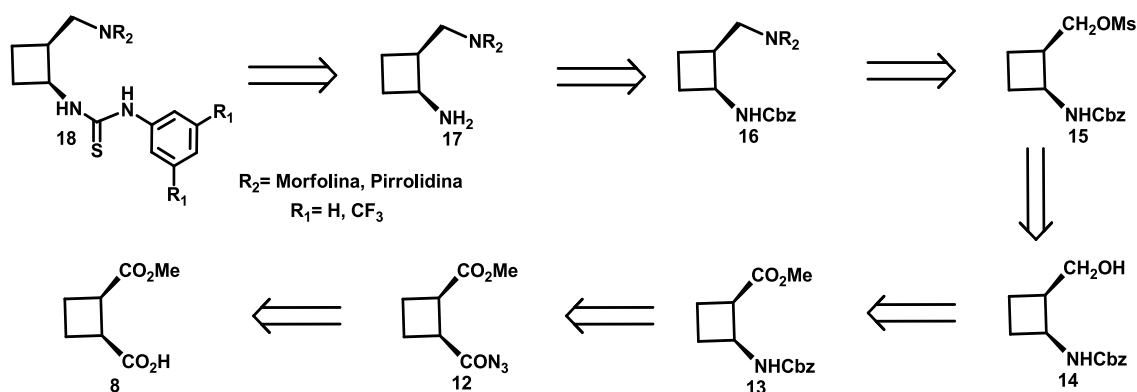
Posteriorment, es va portar a terme la substitució nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) del mesilat per l'amina secundària. L'amina escollida fou la morfolina. A l'**esquema 16** es mostra la síntesi del compost **14**.



**Esquema 16.**

Degut a què aquesta reacció presentava una baixa reproductibilitat ja que s'obtenien rendiments molt variables i a vegades baixos i, a més, considerant els problemes de la reducció selectiva es va creure que no era una ruta viable, de tal manera que es va plantejar una ruta sintètica alternativa.

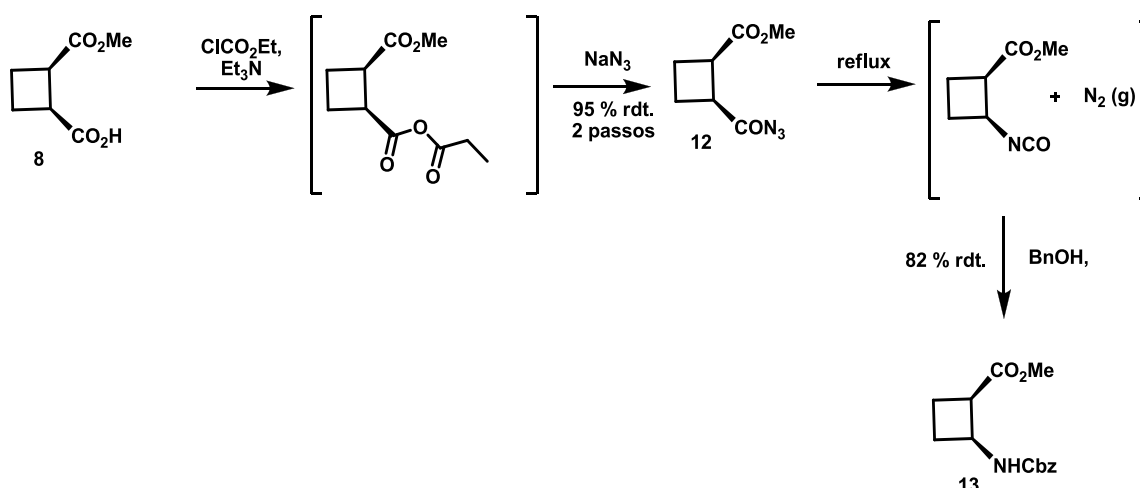
### 3.1.3. Segona estratègia de síntesi de la tiourea



Esquema 17

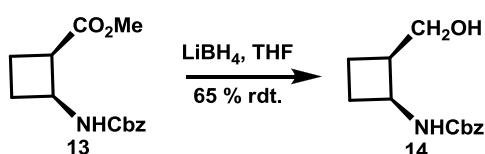
Aquesta nova ruta presentava un canvi en la configuració absoluta dels carbonis asimètrics del ciclobutà de la molècula objectiu. No obstant, això no representava cap problema ja que el nostre grup ha posat a punt mètodes per accedir a l'enantiòmer de l'hemiester **8**.<sup>26</sup>

Per tant, es va procedir a començar la nova ruta amb la síntesi de l'aminoàcid òpticament actiu **13**.<sup>30</sup> Es va procedir a la conversió de l'àcid carboxílic en dos passos. El primer pas consisteix en convertir el grup carboxílic en un anhídrid d'àcid mixt per reacció amb cloroformiat d'etil. A continuació, s'afegeix azida sòdica que, per una reacció d'addició-eliminació desplaça un grup carboxilat, obtenint-se així l'acil azida **12** amb un 95 % de rendiment pels dos passos. Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es va continuar la seqüència sintètica amb el cru de la reacció. En el tercer pas, mitjançant escalfament té lloc una transposició de Curtius on migra l'àtom de carboni del doble enllaç carboni oxigen al nitrogen veí, a la vegada que s'allibera nitrogen. Amb la transposició de Curtius s'obté un isocianat, que reacciona amb l'alcohol benzílic present al medi per obtenir-se finalment el grup carbamat de benzil.



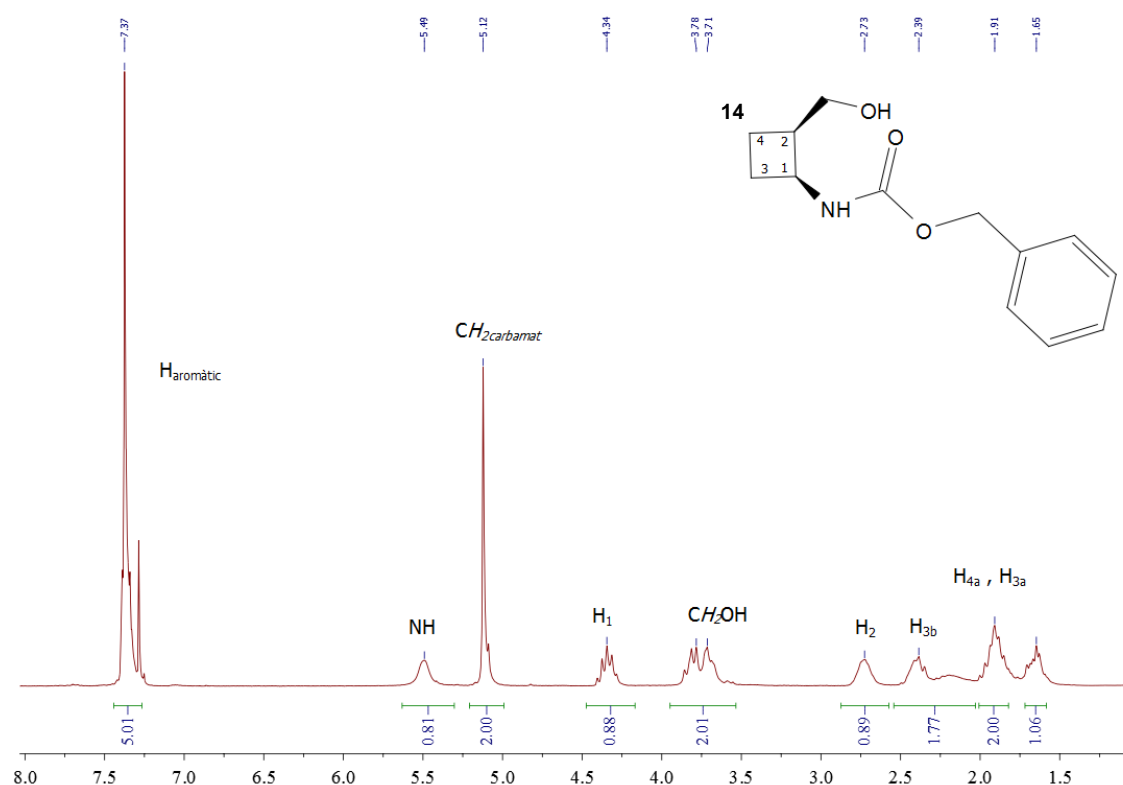
Esquema 18

Un cop feta aquesta transformació, ens vàrem centrar en la transformació de l'èster, de tal manera que en aquest cas la reducció tingués lloc amb un elevat rendiment i obtenint-se un sol producte. La reducció es va portar a terme utilitzant tetrahidroborat sòdic en tetrahidrofurà i un equivalent de metanol. Així, es va obtenir l'alcohol **14** amb un 65 % de rendiment i amb una elevada puresa. Al tractar-se d'un sòlid blanc, una de les tècniques de purificació que es fa servir és la recristal·lització amb èter i *n*-pentà.



Esquema 19

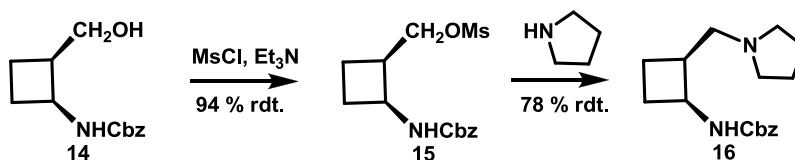
L'espectre RMN  $^1\text{H}$  confirma que obtenim el producte **14** ja que s'observa la desaparició del senyal del èster a 3.5 ppm i la aparició del senyal a 3.7 ppm corresponent al grup  $\text{CH}_2\text{OH}$ . A més, es pot observar una certa diastereotopia dels dos protons metilènics (**Figura 8**).



**Figura 8.** Espectre de RMN  $^1\text{H}$  de **14** en  $\text{CDCl}_3$

Amb la intenció d'activar el grup hidroxil de **14** per a posteriors transformacions, es va fer reaccionar aquest amb clorur de mesil en presència de trietilamina per neutralitzar l'àcid clorhídric que es forma. Així es va obtenir **15** amb un 94 % de rendiment. La puresa del producte obtingut fou habitualment suficient per a continuar la síntesi. En cas contrari, el producte és prou estable com per ser purificat per cromatografia en columna usant gel de sílice.

Posteriorment, es va portar a terme la substitució nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) del mesilat per pirrolidina. En aquesta nova ruta es va decidir substituir la morfolina per la pirrolidina ja que es va pensar que al tenir un oxigen a la molècula en la part de la base podria formar enllaços d'hidrogen amb els hidrògens situats en la part de la tiourea i per tant afectar a una disminució en l'activació del electròfil. A més, podria induir a una estructura rígida que afectés a la col·locació dels substrats. El cru de reacció obtingut es va purificar mitjançant cromatografia en columna utilitzant gel de sílice i es va obtenir el producte **16** amb un 78 % de rendiment.



Esquema 20

Un cop incorporat dos dels tres elements importants de la tiourea bifuncional, com són la quiralitat de la molècula (ciclobutà) i la base (amina terciària) que activaria el nucleòfil, quedava introduir la funció tiourea que aportaria al grup aril, de tal manera que es va procedir a la desprotecció del grup amina primària.

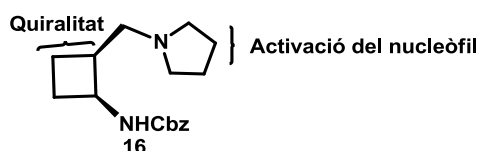
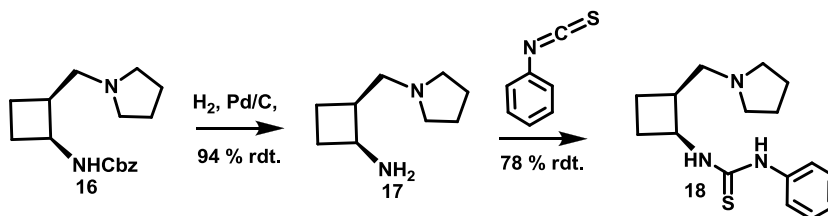


Figura 9

La desprotecció es va portar a terme mitjançant una hidrogenació a pressió de 5 atm usant Pd/C com a catalitzador, obtenint-se així el producte desitjat amb un rendiment del 94 %. Aquesta reacció comporta la formació d'una amina primària que és molt reactiva, per la qual cosa, donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continuà la seqüència sintètica amb el cru de la reacció sense purificació addicional. Un cop preparat el producte **17** només calia la incorporació del fenil tioisocianat. Aquesta reacció té lloc a reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durant 18 hores i s'arriba el producte desitjat amb un 78 % de rendiment.



Esquema 21

L'espectre de RMN <sup>1</sup>H del producte **18** s'observa a continuació, així com el de RMN <sup>13</sup>C.

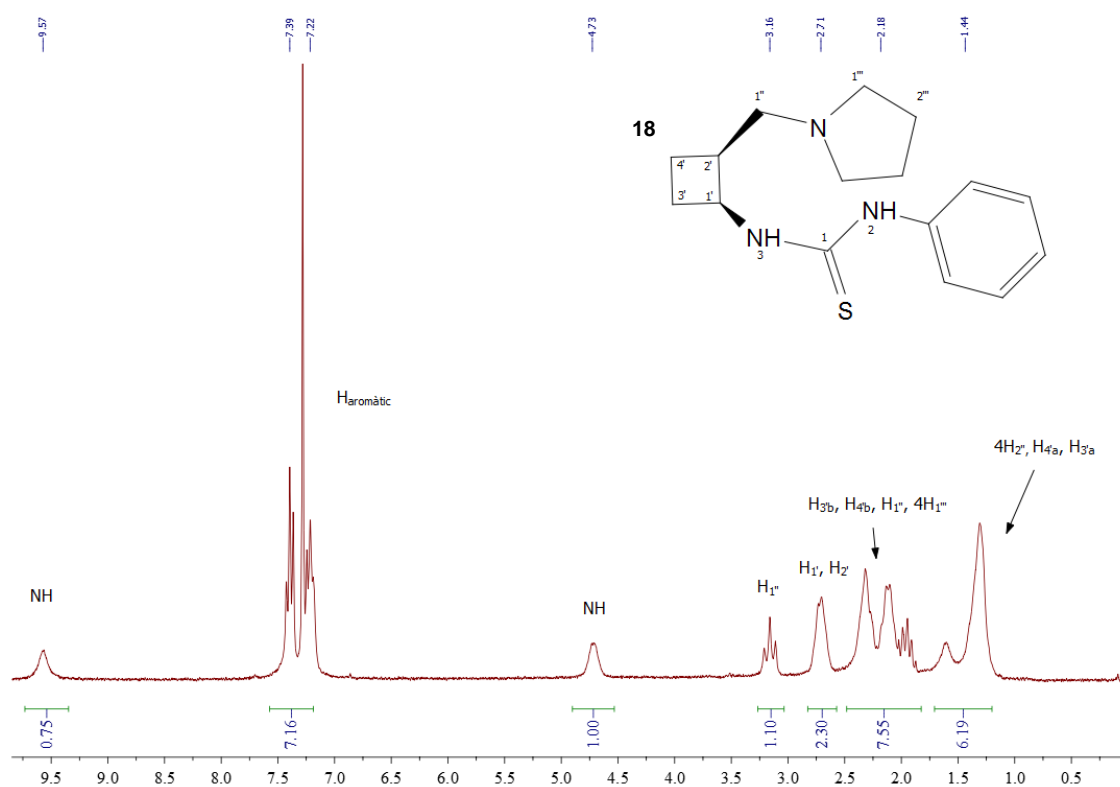


Figura 10: Espectre de RMN <sup>1</sup>H de **18** en CDCl<sub>3</sub>.

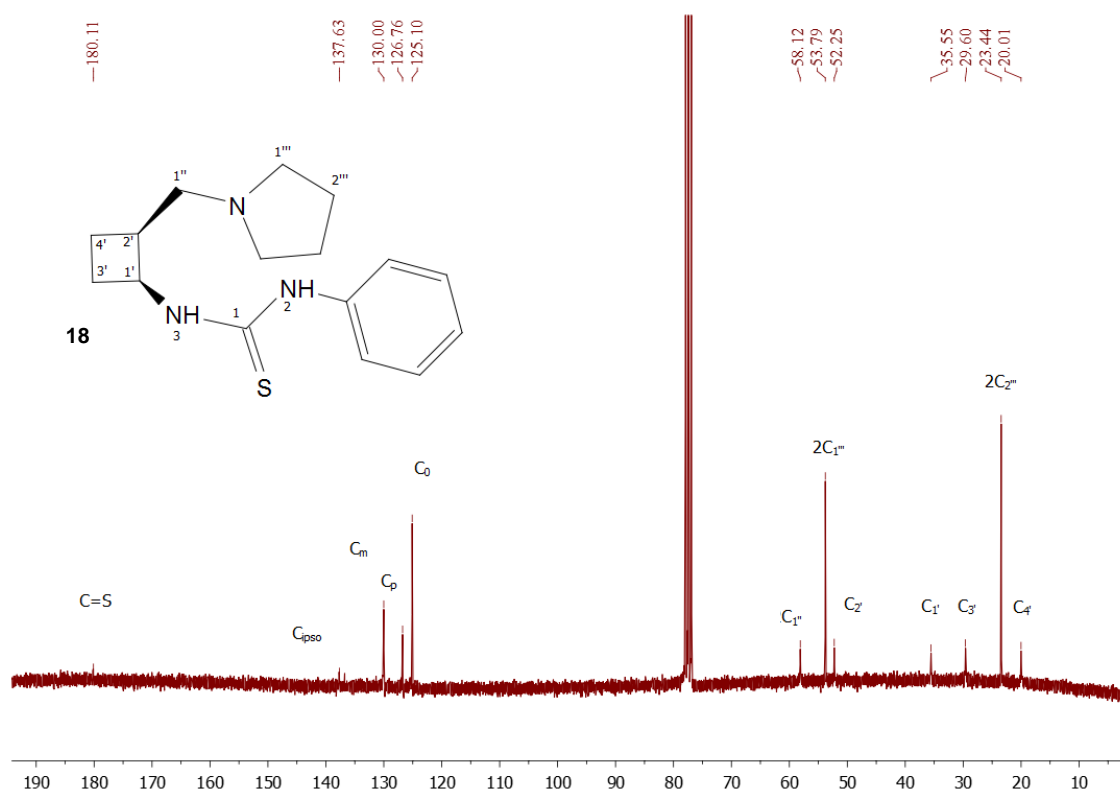
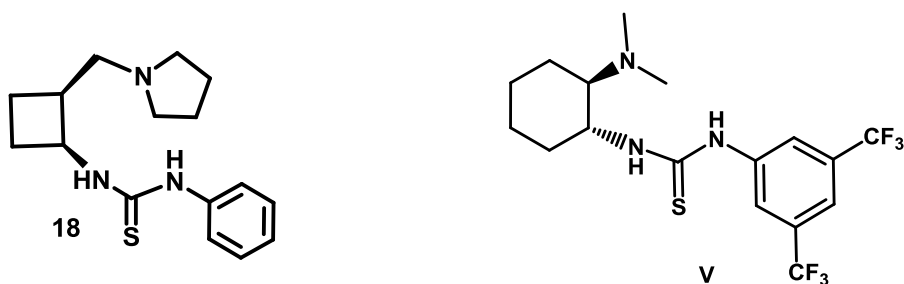


Figura 11: Espectre de RMN <sup>13</sup>C de **18** en CDCl<sub>3</sub>

### 3.2. Proves de l'activitat de la tiourea **18** com a organocatalitzador

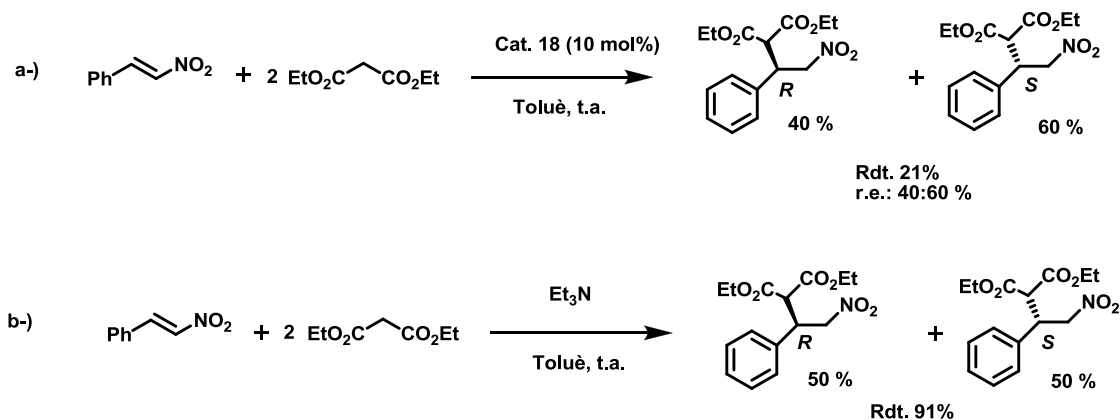
Un cop obtingut el producte esperat es van realitzar les primeres proves de catàlisi. Degut a la semblança estructural de la tiourea **18** amb la tiourea de Takemoto<sup>18</sup> es decidí fer la reacció d'addició de malonat de dietil a un nitroalquè, donat que és una reacció on el catalitzador **V** funciona bé.

A la **Figura 12** s'observa la comparació entre les tiourees. Podem observar que el producte **18** té un ciclobutà en comptes d'un ciclohexà i a més si ens fixem amb la posició de l'amina terciària s'observa que no està unida directament a l'anell sinó que hi ha un metilè entre el ciclobutà i l'amina. A més, els dos substituents del ciclohexà es troben en posició relativa *trans* mentre que els dos substituents del ciclobutà es troben en posició *cis*. Per últim, el benzè no està substituït mentre que en la tiourea de Takemoto té dos substituents de tipus trifluorometil en posició 3,5.



**Figura 12.** Producte **18** i tiourea de Takemoto.

A l'**esquema 22** s'observa la prova d'addició de malonat de dietil a nitroestirè amb l'organocatalitzador **18** i amb trietilamina, respectivament.



**Esquema 22.** Addició de Michael de malonat d'etil a nitroestirè.



En aquestes reaccions s'usa un equivalent del  $\beta$ -trans nitro estirè i dos equivalents de malonat de dietil. A l'**Esquema 22** s'observa que la reacció on s'usa l'organocatalitzador es va obtenir una mescla de dos enantiòmers amb un excés enantiomèric del 20% amb un rendiment del 21 % mentre que en la reacció b) que només s'utilitza trietilamina s'obté una mescla racèmica.

Aquests resultats es poden corroborar amb els obtinguts per HPLC amb una columna ADH quiral i detector de UV. Les condicions són un flux de 1 ml/min d'una mescla de 90 % d'hexà i un 10 % d'etanol.

Els temps de retenció dels enantiòmers es verifiquen amb el treball realitzat per Nájera i col·laboradors,<sup>31</sup> de tal manera que per la reacció b) s'obtenen un temps de retenció de 12 minuts per l'enantiòmer S i un temps de 16 minuts per l'enantiòmer R. A la **Figura 13** s'observa la relació enantiomèrica i el perfil de l'UV dels enantiòmers, per la reacció b).

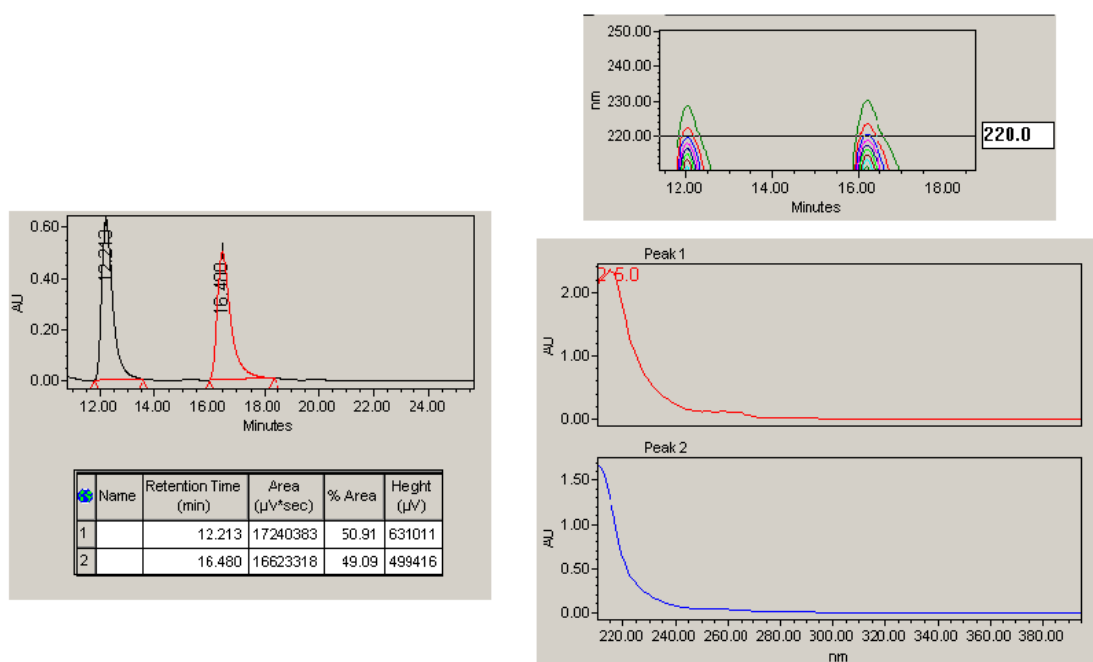
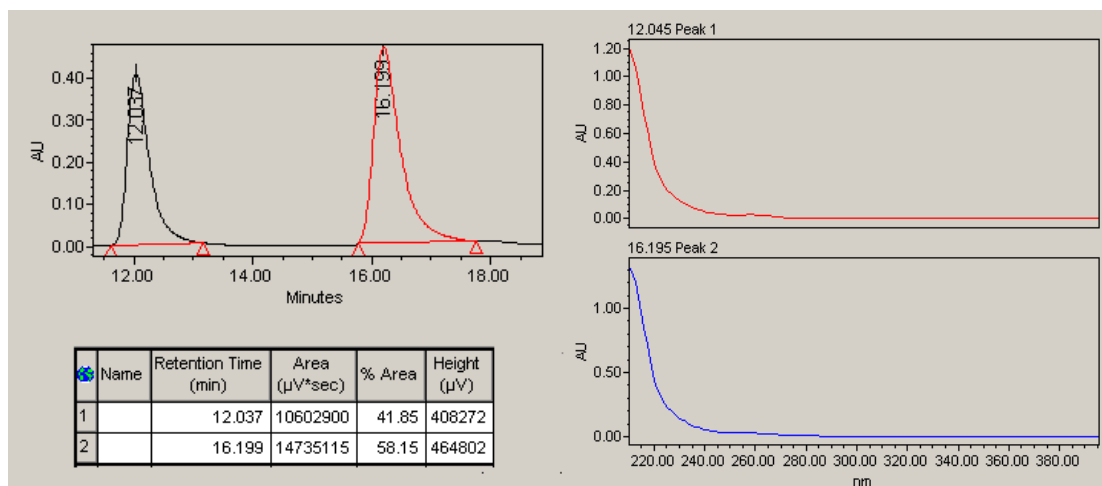


Figura 13

<sup>31</sup> D. Almasi, A. Alonso, E. Gómez, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6163-6168.

En el cas de la reacció a) també s'observen temps de retenció molt semblants i els mateixos perfils de l'UV, tal i com es pot observar en la **Figura 14**.

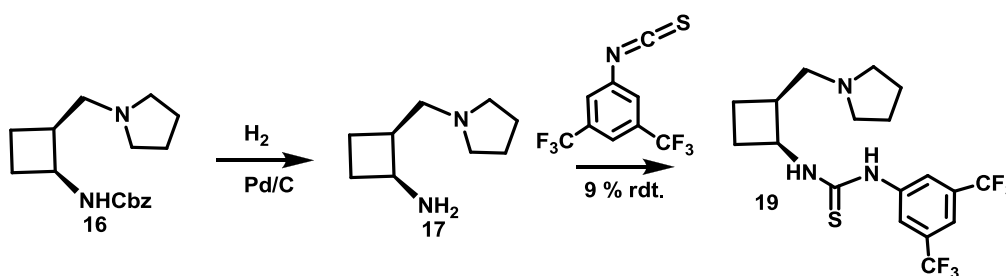


**Figura 14**

### 3.3. Síntesi de la tiourea 19

Quan es van observar els resultats obtinguts, un baix rendiment i un excés enantiomèric modest, es va decidir introduir modificacions a l'estructura de la tiourea **18**. Comparant amb la tiourea de Takemoto<sup>18</sup> s'observa que aquesta conté dos grups trifluorometil. Aquests grups incrementen l'acidesa dels protons de la tiourea. En conseqüència, es va decidir introduir aquests substituents.

A l'**Esquema 23** es pot observar la síntesi de la segona tiourea. Aquesta síntesi té els mateixos passos que els fins ara vistos fins el producte **17**. En l'últim pas es va canviar el fenil tioisocianat per 3,5- bis(trifluorometil)fenil isotiocianat. La reacció es va portar a terme a reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obtenint-se un 9 % de rendiment des del producte **16**.



**Esquema 23**

Del producte purificat es van fer els espectres de RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C i s'hi observà clarament la formació del producte esperat (**Figura 15 i Figura 16**).

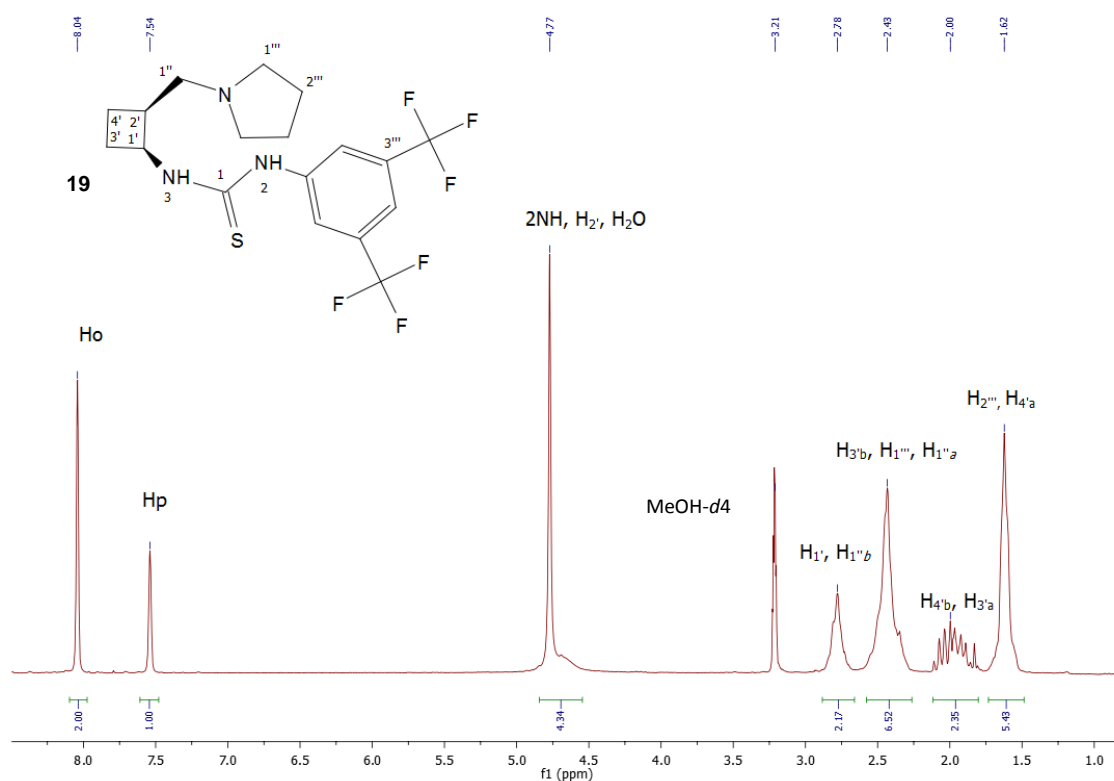


Figura 15: Espectre de RMN <sup>1</sup>H de **19** en d<sub>4</sub>-metanol.

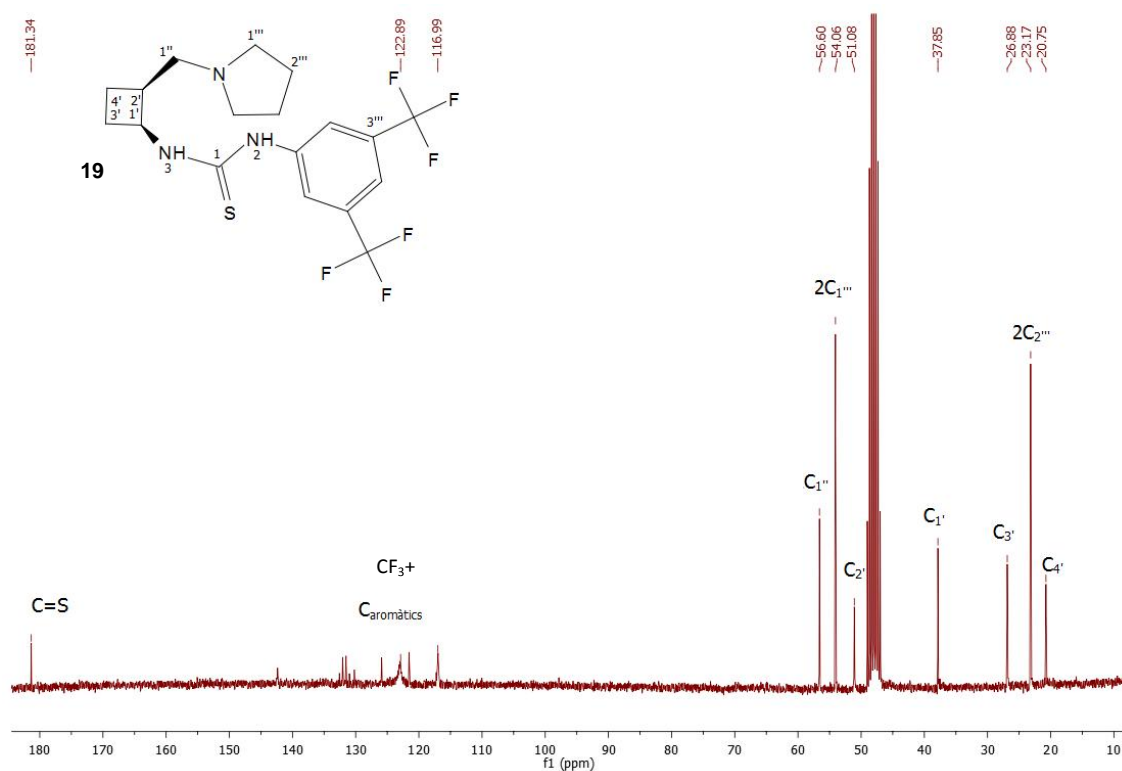
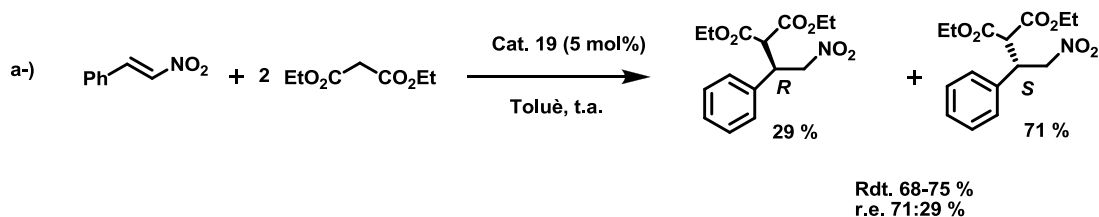


Figura 16: Espectre de RMN <sup>13</sup>C de **19** en d<sub>4</sub>-metanol.

### 3.4. Proves de la activitat de la tiourea **19** com a organocatalitzador

Un cop obtingut el producte esperat **19**, es va procedir a fer proves de catàlisi. Es va escollir la mateixa reacció d'addició de malonat a nitroalquens canviant lleugerament el percentatge en mols de l'organocatalitzador **19**.

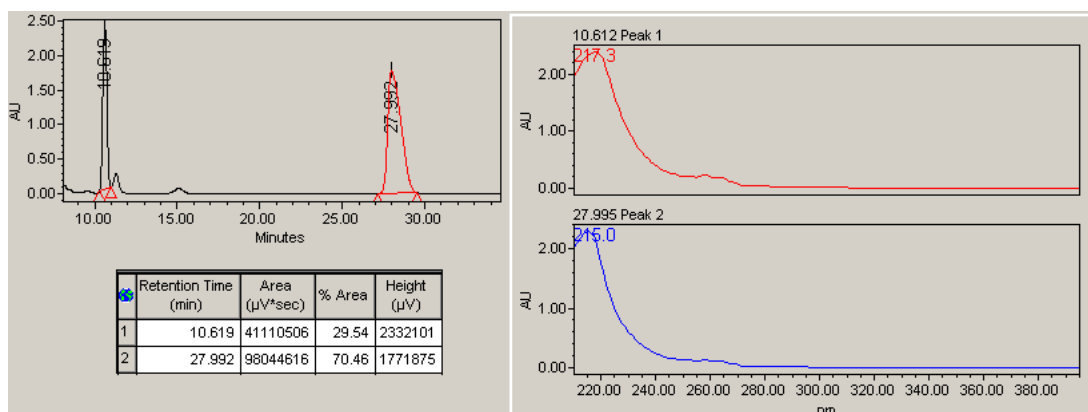


**Esquema 24.** Addició de Michael de malonat d'etil a nitroestirè.

La relació d'enantiòmers es va determinar usant un HPLC amb una columna ADH quiral. Les condicions són un flux de 1 ml/min d'una mescla de 80 % d'hexà i un 20 % de 2-propanol.

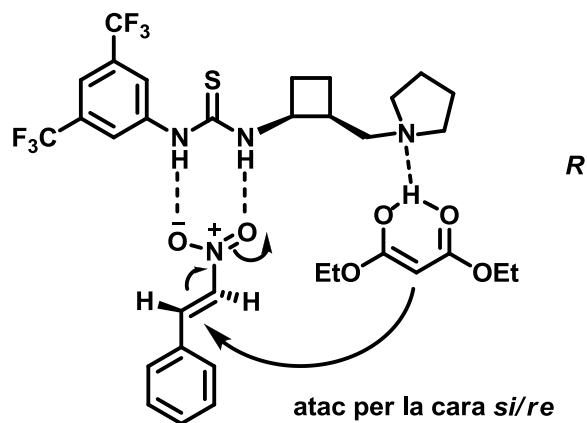
S'observa un temps de retenció de 10 minuts per l'enantiòmer S i un temps de 28 minuts per l'enantiòmer R. Els resultats obtinguts per la reacció catalitzada amb **19** es mostra a la **Figura 17**.

Si es compara els resultats obtinguts amb la tiourea **18** s'observa una millora de l'excés enantiomèric i també una millora de la relació enantiomèrica amb menys quantitat de la tiourea **19**.

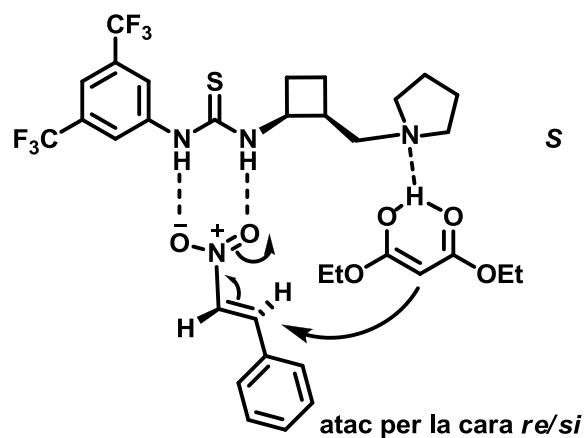


**Figura 17**

Per tant, s'observa que la introducció del grup 3,5- bis(trifluorometil) fenil millora la enantioselectivitat i el rendiment de les reaccions. S'ha proposat un model que intenta explicar com s'originen els dos enantiòmers.



**Figura 18:** Interpretació de l'enantiòmer *R*.



**Figura 19:** Interpretació de l'enantiòmer S.

Actualment, es treballa en intentar esbrinar perquè predomina l'atac que condueix a l'enantiòmer *S* en comptes del *R*.

Cal destacar, que es tracta d'una primera prova i que caldrà un *screening* de dissolvents i temperatures per optimitzar la reacció.

## **4. Conclusions**





#### **4. CONCLUSIONS**

Considerant tot el que s'ha exposat fins ara, es pot concloure que s'ha aconseguit sintetitzar dues tiourees, **18** i **19**, que presenten una bifuncionalitat i que permeten la interacció de forma simultània amb els dos components d'una reacció d'addició de Michael, un nucleòfil i un electròfil. L'acció doble condueix a una activació més efectiva de la reacció i també a un ordenament espacial millor i, per tant, a certs nivells d'estereoinducció. Malgrat que el rendiment de la formació del producte **19** en dues etapes ha estat del 9 % aquesta no està optimitzada i en un futur s'espera treballar en millorar aquests resultats.

Respecte a les proves de catàlisi en la reacció d'addició de Michael es pot observar una millora d'excés enantiomèric i també un millor rendiment per la tiourea **19** que la **18**. Això es degut a la incorporació dels dos grups trifluorometil com substituents de l'anell aromàtic, que contribueixen a l'augment de l'acidesa dels protons de la tiourea.

En un futur, es pensa en fer un *screening* de dissolvents i temperatures i en millorar el catalitzador per la part de l'amina, introduint-hi diferents tipus d'amines per intentar incrementar l'enantioselectivitat observada.



## **5. Part Experimental**



## **5. PART EXPERIMENTAL**

### **5.1 OBSERVACIONS GENERALS**

#### **ESPECTROSCOPIA I ESPECTROMETRIA**

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear han estat enregistrats al Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona (SERMN). S'han utilitzat varis aparells Bruker, model Avance 250 i 360 per enregistrar els espectres rutinaris de  $^1\text{H}$  a 250 / 360 i  $^{13}\text{C}$  a 62,5 / 90 MHz. Els desplaçaments químics es donen en ppm utilitzant el propi dissolvent com a referència interna, agafant els següents valors:

Acetona- $d_6$  :  $\delta = 2.09$  i  $29.8$  per a  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , respectivament.

MeOH- $d_4$  :  $\delta = 3.2$  i  $48.8$  per a  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , respectivament.

$\text{CDCl}_3$  :  $\delta = 7.26$  i  $77.0$  per a  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , respectivament.

En cas de què no s'indiqui el contrari, a la descripció dels productes obtinguts, els espectres de RMN han estat enregistrats a 250 MHz pels espectres de  $^1\text{H}$  i a 62.5 MHz pels espectres de  $^{13}\text{C}$ .

Les abreviatures utilitzades per designar la multiplicitat dels senyals han estat:

s	singlet
d	doblet
dd	doble doblet
ddd	doble doble doblet
t	triplet
m	multiplet
a.c.	absorció complexa
b.a.	banda ample

Els **espectres d'infraroig (IR)** s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre model Bruker Tensor 27 amb accessori d'ATR del Servei d'Anàlisi Química tipus Golden Gate amb un cristall de diamant d'una sola reflexió. Tots i cada un dels valors donats són en  $\text{cm}^{-1}$ .

Els **espectres de masses d'alta resolució, (HRMS)**, han estat enregistrats al Servei d'Anàlisi Química (SAQ) de la Universitat Autònoma de Barcelona. S'han realitzat en un aparell Bruker model SQUIRE 3000; les anàlisis s'han efectuat per la tècnica d'electrospray.

### **Cromatografia**

Les cromatografies en capa fina, CCF, s'han realitzat sobre cromatofolis, Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de gruix. Els reveladors que s'han utilitzat han estat:

- Irradiació amb làmpada d'UV d'una longitud d'ona de 254 nm.
- Submergint el cromatofoli en una solució aquosa bàsica de  $\text{KMnO}_4$ , una solució àcida de *p*-anisaldehyd o en una solució àcida de vainillina.

Les cromatografies en columna s'han realitzat emprant gel de sílice Baker® de 240-400 mesh com a fase estacionària, utilitzant nitrogen com a gas impel·lent i amb la fase mòbil indicada en cada cas.

### **Reaccions fotoquímiques**

Les reaccions fotoquímiques s'han dut a terme en un reactor fotoquímic amb camisa de refrigeració de pyrex, dissenyada per Trallero&Schlee. La irradiació ha estat realitzada en tots els casos amb una làmpada de mercuri de 125 W de mitja pressió de la marca Philips. Per la camisa de refrigeració s'ha fet circular metanol a - 35 °C, refrigerant addicionalment el sistema amb un bany a - 50 °C usant una sonda.

### **Utilitatge general de laboratori**

Les **hidrogenacions a pressió** han estat realitzades amb un hidrogenador model Chemipress 80, dissenyat per Trallero&Schlee.

La **liofilització** de les mostres s'ha realitzat en un liofilitzador model Telstar al nostre laboratori.

Els **dissolvents** han estat utilitzats directament donat que eren d'elevada qualitat,<sup>32</sup> o bé s'han purificat per les metodologies estàndard descrites al llibre *Purification of Laboratory Chemicals of Chemistry*. Ed. Butterworth Heinemann and Oxford, UK, **1999**.

---

<sup>32</sup> Catàleg de subministres de Scharlab: qualitat Multisolvant p. HPLC, ACS ISO.

Les rotacions òptiques específiques  $[\alpha]_D$  s'han determinat en un polarímetre Propol Automates, model Dr. Kermchen, utilitzant una cubeta de 0.5 cm de longitud per realitzar les mesures.

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reicher i no han estat corregits.

Les balances utilitzades han estat:

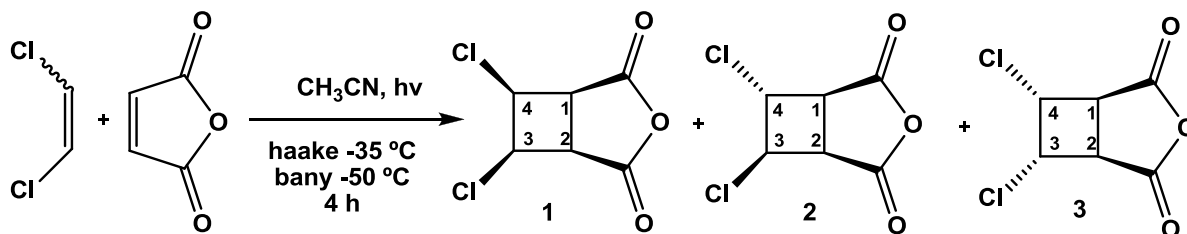
- Balança de precisió (fins a deu mil·lèsimes de gram) de la marca Mettler model Toledo AB54.
- Balança granatari (fins la centèsima de gram) de la marca Chyo model MK200B.

Els productes del **1** al **8** i del **11** al **13** han estat descrits prèviament i per aquest motiu només s'adjunten les dades espectroscòpiques obtingudes en aquest treball per a confirmar la seva estructura.

Els compostos del **9** fins **11**, i del **13** en endavant, són nous i han estat caracteritzats per primera vegada al present treball.

## 5.2 SÍNTESI DE DIFERENTS COMPOSTOS

### Síntesi de l'anhídrid 3,4-diclorociclobutan-1,2-dicarboxílic, 1,2 i 3



En un reactor de vidre pyrex de 400 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 2 g (1.0 eq., 20.6 mmol) d'anhídrid maleic, en 250 ml d'acetonitril. Es refreda la solució fent circular metanol com a refrigerant per la camisa de pyrex, a  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  i usant addicionalment un bany de metanol a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Un cop s'han assolit aquestes temperatures, s'addicionen 2.3 ml (1.5 eq, 30.9 mmol) de 1,2-*cis*-dicloroetilè. Es deixa el sistema agitant i irradiant la mescla de reacció durant 4 hores.

Un cop transcorregut el temps de reacció, s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 3.98 g d'un sòlid de color groc clar, que s'identifica com una mescla dels isòmers 1, 2 i 3, amb un rendiment quantitatiu.

### Dades espectroscòpiques

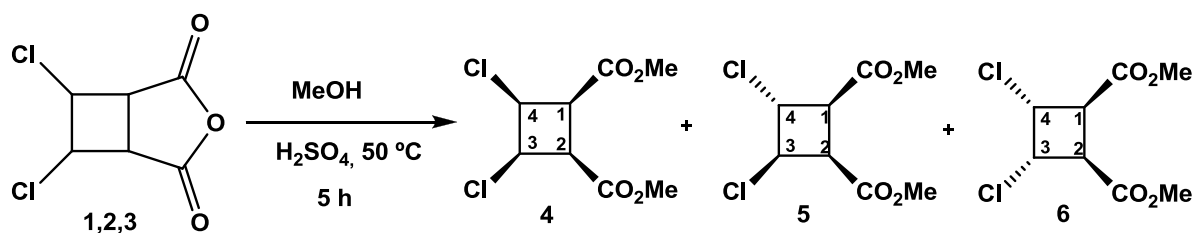
#### • $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz, Acetona- $d_6$ ):

**Isòmer 1** → 4.30-4.34 (a.c., 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ) , 5.47-5.51 (a.c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ).

**Isòmer 2** → 3.85-3.91 (a.c., 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.40-4.49 (a.c., 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.10-5.19 (a.c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ).

**Isòmer 3** → 4.07-4.09 (a.c., 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ), 5.39-5.40 ( a.c., 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ).



**Síntesi del 3,4-diclorociclobutan-1,2-dicarboxilat de dimetil, 4,5 i 6**

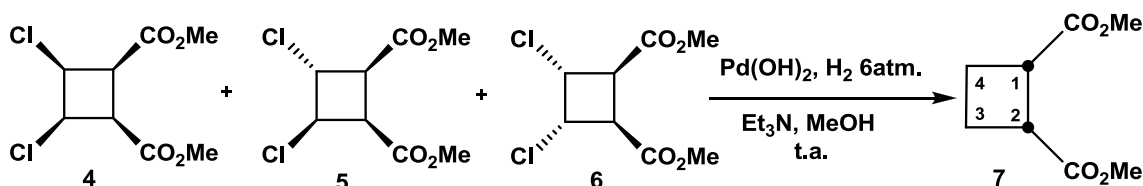
En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 8.50 g (1.0 eq., 43.6 mmols) de la barreja de dicloroadductes **1**, **2** i **3** en 85 ml de metanol. A continuació s'hi addicionen 1.7 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . El sistema es deixa agitant a uns  $50\text{ }^\circ\text{C}$  durant 5 hores.

Un cop transcorregut el temps de reacció, s'hi addicionen 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es fan 2 rentats amb 120 ml d'aigua i 1 rentat amb 120 ml d'una solució aquosa saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

D'aquesta manera s'obtenen 9.19 g d'un oli marró amb un rendiment del 88 % que s'identifica com una mescla dels isòmers **4**, **5** i **6**.

**Dades espectroscòpiques**

- **$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 3.20-3.28 (dd,  $J = 9.25\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{1,5}$ ), 3.69-3.71 (a.c. 2H,  $\text{H}_{1,6}$ ,  $\text{H}_{2,6}$ ), 3.74 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  <sub>6</sub>), 3.75 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  <sub>5-a</sub>), 3.76 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  <sub>4</sub>), 3.77 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  <sub>5-b</sub>), 3.78-3.81 (a.c., 2H,  $\text{H}_{1,4}$ ,  $\text{H}_{2,4}$ ), 3.89 (ddd,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ,  $J' = 10.1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{2,5}$ ), 4.37-4.44 (dd,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{3,5}$ ), 4.83-4.96 (a.c. 5H,  $\text{H}_{3,4}$ ,  $\text{H}_{4,4}$ ,  $\text{H}_{3,6}$ ,  $\text{H}_{4,6}$ ,  $\text{H}_{4,5}$ ).

**Síntesi del *cis*-1,2-ciclobutandicarboxilat de dimetil, 7**

En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolen 6.40 g (1.0 eq., 26.5 mmols) de 3,4-diclorociclobutan-1,2-dicarboxilat de dimetil, **4**, **5** i **6**, en la mínima quantitat de metanol. A continuació s'hi addicionen 8.1 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.2 eq., 9.7 mmols) i 2.60 g de  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  (40 % en pes). Es deixa agitant la solució durant 58 hores a 6 atmosferes de pressió d'hidrogen, i recarregant el reactor a 6 atm quan és necessari.

Un cop transcorregut el temps, es filtra el cru de reacció a través de Celite®, rentant amb metanol. Després s'evapora el dissolvent al rotavapor.

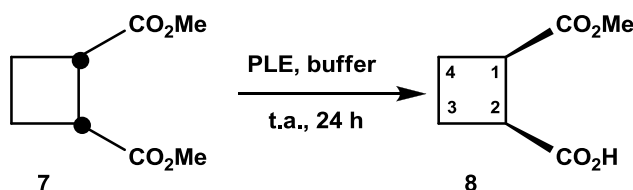
El residu es dissol en 100 ml d'acetat d'etil i es renta 2 vegades amb 100 ml d'aigua. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 3.84 g d'un oli de color marró clar amb un rendiment del 83 % que s'identifica com el producte **7**.

Generalment, el producte s'obté amb una puresa suficientment com per a continuar endavant sense cap purificació addicional. En cas contrari, la purificació del cru de reacció es porta a terme per destil·lació a pressió reduïda (1.0 mbar) a una temperatura de 150 °C.

**Dades espectroscòpiques**

- $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.19 (m, 2H,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.39 (m, 2H,  $\text{H}_{3b}$ ,  $\text{H}_{4b}$ ), 3.40 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

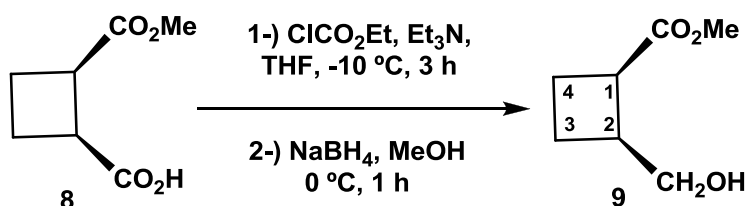
**Síntesi de l'àcid 1-metoxicarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-2-carboxílic, 8**

En un vas de precipitats de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 2.65 g (1.0 eq., 15.4 mmols) del *cis*-1,2-ciclobutandicarboxilat de dimetil, **7**, en 225 ml de solució tampó preparada usant una solució  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.1 M ajustada a pH = 7 amb NaOH. A continuació s'hi addicionen 71 mg (1096 unitats) de PLE. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 24 hores mentre es va controlant que el pH de la solució es mantingui a 7, mitjançant l'addició de gotes d'una solució aquosa de NaOH 1M.

Un cop ha transcorregut el temps de reacció, es realitzen 2 rentats amb 100 ml d'èter. La fase aquosa s'acidifica amb HCl 2 M fins a pH = 2. Seguidament es realitzen 4 extraccions amb 100 ml d'AcOEt, posteriorment s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. D'aquesta manera s'obtenen 2.21 g d'un oli incolor amb un rendiment del 91 % que s'identifica com el producte **10**, àcid 2-metoxicarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic.

**Dades espectroscòpiques**

- **Punt d'ebullició** : 85 °C (0.15 mmHg).
- **$[\alpha]_D$** : -3.6 ( $c$ = 2.36 en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **IR (film)**: 3002, 2952, 1729 (C=O), 1110 (C=O).
- **$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 2.23 (m, 2H,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.40 (m, 2H,  $\text{H}_{3b}$ ,  $\text{H}_{4b}$ ), 3.43 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).
- **$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 22.1 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ), 40.5 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 173.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 179.5 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ).

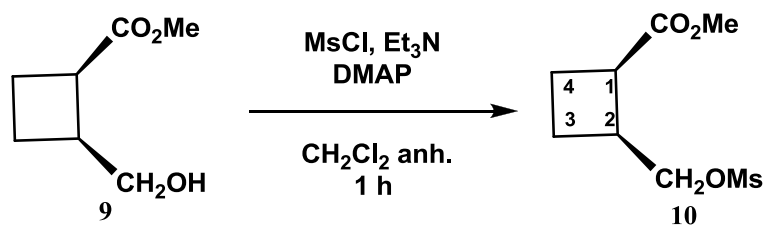
**Síntesis del 2-hidroximetil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, 9**

En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen a  $-10^\circ\text{C}$ , es dissolen 300 mg (1 eq., 1.9 mmols) de **8** en 9 ml de THF anhidre. A continuació s'hi addicionen 0.26 ml (1 eq., 1.9 mmols) de  $\text{Et}_3\text{N}$  i 0.18 ml (1 eq., 1.9 mmols) de cloroformat d'etil. Transcorregudes 3 hores s'hi addicionen 215 mg (1.6 eq., 3 mmols) de  $\text{NaBH}_4$ . Després de 30 minuts, s'afegeixen 17 ml de MeOH anhidre gota a gota. El sistema es deixa agitant a  $0^\circ\text{C}$ . S'observa un bombolleig com a conseqüència del despreniment d'hidrogen. Es deixa agitant durant 30 minuts més a  $0^\circ\text{C}$ . Es segueix l'evolució de la reacció per capa prima.

Un cop transcorregut el temps de reacció s'afegeix metanol fins que no s'observa bombolleig a la solució. Aleshores es neutralitza la solució amb 20 ml de  $\text{KHSO}_4$  (1M), observant-se la precipitació de sals. A continuació, s'addicionen 100 ml d'aigua i es fan extraccions amb acetat d'etil (3 x 50 ml). S'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent una mescla d'hexà:acetat d'etil en una proporció 3:2. S'obtenen 110 mg d'un sòlid blanc amb un 56 % de rendiment que s'identifica com el producte **9**.

**Dades espectroscòpiques**

- **$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1.75 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 1.97 (a.c., 2H,  $\text{H}_{4b}$ ,  $\text{H}_{3a}$ ), 2.31 (m, 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.71 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.35 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ).
- **$^{13}\text{C}$ -RMN (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 21.3 ( $\text{C}_4$ ), 22.6 ( $\text{C}_3$ ), 40.2 ( $\text{C}_2$ ), 40.6 ( $\text{C}_1$ ), 52.7 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 173.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

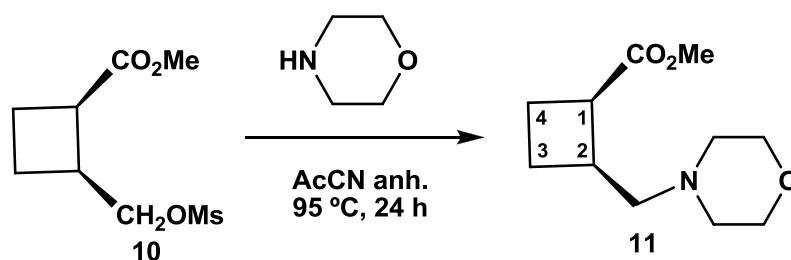
**Síntesis del 2-metil sulfonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, 10**

En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen a 0 °C, es dissolen 300 mg (1 eq., 2.1 mmols) del 2-hidroximetil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil **9** en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. A continuació s'hi addicionen 0.4 ml (1.5 eq., 3.1 mmols) de Et<sub>3</sub>N i 50 mg (0.4 mmols) de dimetilaminopiridina. Seguidament, s'afegeixen 0.2 ml (1.3 eq., 2.7 mmols) de clorur de mesil gota a gota. El sistema es deixa agitant durant 1 hora a 0 °C.

Un cop transcorregut el temps de reacció s'addicionen 100 ml d'aigua i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml) . S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent una mescla d'hexà-acetat d'etil en una proporció 3:2. S'obtenen 280 mg d'un sòlid blanc amb un 48 % de rendiment que s'identifica com el producte **10**.

**Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.75 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 1.97 (a.c., 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>3a</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.71 (a.c., 4H, H<sub>1</sub>,OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35 (a.c., 3H, H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OMs).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.3 (C<sub>4</sub>), 28.5 (C<sub>3</sub>), 37.7 (C<sub>1</sub>), 39.4 (CH<sub>3</sub> Ms), 47.0 (C<sub>2</sub>), 52.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub> OMs), 175.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

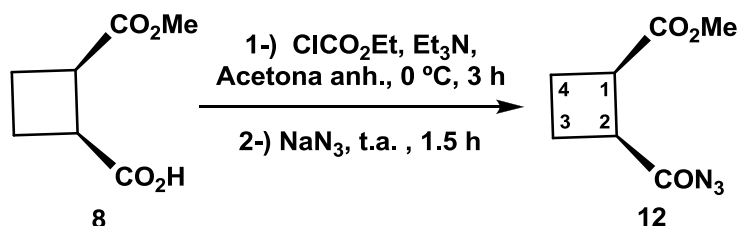
**Síntesis del 2-morfolinometil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, 11**

En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 350 mg (1 eq., 1.6 mmols) del compost **10** en 10 ml d'acetonitril anhidre. A continuació s'hi addicionen 0.7 ml (5 eq., 8 mmols) de morfolina. El sistema s'escalfa fins a reflux a 95 °C. Es deixa agitant i a reflux durant 24 hores. Se segueix l'evolució de la reacció per capa prima.

Un cop transcorregut el temps de reacció es deixa refredar i s'evaporen tots els components volàtils. Aleshores s'addicionen 100 ml d'una solució aquosa saturada de bicarbonat de sodi i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent una mescla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH en una proporció 9:1. S'obtenen 200 mg d'un oli groguenc amb un 56 % de rendiment que s'identifica com el producte **11**.

**Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.75 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.10 (a.c., 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>3a</sub>), 2.31 (a.c., 5H, H<sub>3b</sub>, 4H NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.62 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.91 (a.c., 2H, H<sub>1</sub>, CHHN), 3.25 (a.c., 2H, H<sub>2</sub>, CHHN), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 23.1 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 32.4 (C<sub>2</sub>), 41.9 (C<sub>1</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>N), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 175.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Síntesis del 2-azidocarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, 12**

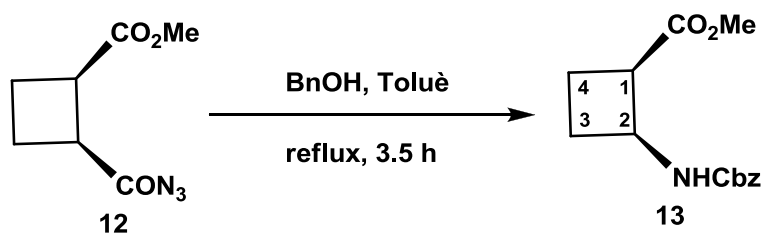
En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 657 mg (1.0 eq., 4.2 mmols) de l'àcid 2-metoxycarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic **8**, en 20 ml d'acetona anhidra. A continuació s'hi addicionen 0.8 ml (1.3 eq., 5.8 mmols) de Et<sub>3</sub>N, acabada de destil·lar, i 0.6 ml (1.3 eq., 6.3 mmols) de cloroformiat d'etil. El sistema es deixa agitant a uns 0 °C durant 1 hora.

Un cop transcorregut el temps de reacció, s'hi addicionen 645 mg (6.9 mmols) de NaN<sub>3</sub> dissolts prèviament en 10 ml d'aigua. El sistema es deixa agitant a temperatura ambient durant 1 hora i 30 minuts.

Un cop transcorregut el temps de reacció, s'afegeix 80 ml d'aigua i es realitzen 3 extraccions amb 80 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora al rotavapor. Així s'obtenen 725 mg d'un oli groguenc amb un rendiment del 95 %. Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continua la seqüència sintètica amb el cru de la reacció.

**Dades espectroscòpiques**

- **IR (film):** 3004, 2952, 2137 (N<sub>3</sub>), 1736 (C=O<sub>èster</sub>), 1173 (C=O).
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2.16 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>3a</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>4b</sub>), 2.38 (m, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 3.59 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 23.1 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 42.4 (C<sub>2</sub>), 44.1 (C<sub>1</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 175.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 182.1 (CON<sub>3</sub>).

**Síntesis del 2-benziloxycarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, 13**

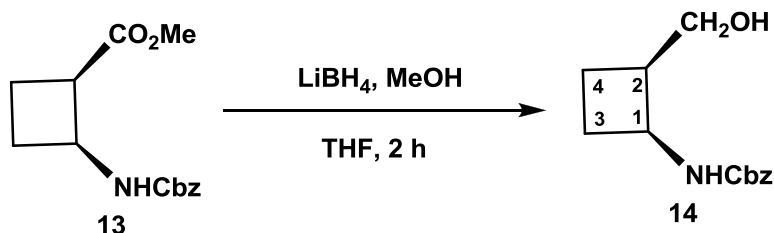
En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 300 mg (1 eq., 1.6 mmols) de l'acilazida **12** en 8 ml de toluè. A continuació s'hi addicionen 0.4 ml (2.1 eq., 3.6 mmols) d'alcohol benzílic. El sistema s'escalfa a uns 100 °C i es deixa agitant durant 3 hores i 30 minuts, mentre la reacció es controla per espectroscòpia d'infraroig observant la desaparició del senyal de l'azida (2137 cm<sup>-1</sup>).

Passat aquest temps s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es liofilitza el producte per tal d'eliminar l'excés d'alcohol benzílic. El cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant com a eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'obtenen 355 mg d'un oli de color groc clar amb un 82 % de rendiment que s'identifica com el producte **13**.

**Dades espectroscòpiques**

- **Punt d'ebullició** : 155 °C (0,05 mmHg).
- **[α]<sub>D</sub>**: -83.0 (c=2.05 en CHCl<sub>3</sub>).
- **IR (film)**: 3355 (NH), 2952, 2867, 1723 (C=O<sub>èster</sub>), 1518 (C=O) 1450.
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1.97 (m, 2H, H<sub>4a</sub>, H<sub>3a</sub>), 2.31 (m, 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>3b</sub>), 3.35 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.52 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.65 (s. ample, 1H, NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 19.0 (C<sub>4</sub>), 30.2 (C<sub>3</sub>), 45.5 (C<sub>2</sub>), 46.6 (C<sub>1</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 128.6 (C<sub>0</sub>), 129.0 (C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>), 136.9 (C<sub>ipso</sub>), 155.8 (NCO<sub>2</sub>), 173.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



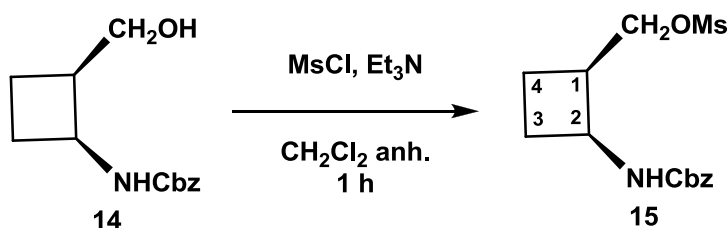
**Síntesis del 2-hidroximetil-(1*S*,2*R*)-ciclobutancarbamat de benzil, 14**

En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen a 0 °C, es dissolen 200 mg (1eq., 0.77 mmols) de 2-benziloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil **13** en 10 ml de THF. A continuació s'hi addicionen 0.4 ml (solució 2M en THF, 1 eq., 0.77 mmols) de LiBH<sub>4</sub>. Després, s'afegeixen 0.1 ml de MeOH (2.47 mmol). El sistema es deixa agitant durant 2 hores aproximadament. Es segueix l'evolució de la reacció per capa prima.

Un cop transcorregut el temps de reacció s'afegeix metanol fins que no s'observa bombolleig a la solució. Aleshores s'addicionen 100 ml d'aigua i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent una mescla d'hexà-acetat d'etil en una proporció 2:1 o bé per recristal·lització amb èter i n-pentà. S'obtenen 110 mg d'un sòlid blanc amb un 65 % de rendiment que s'identifica com el producte **14**.

**Dades espectroscòpiques**

- **Punt de fusió** : 66 - 68° C (*n*-pentà/èter) .
- **[α]<sub>D</sub>**: -21.6 (c=1.05 en CHCl<sub>3</sub>).
- **IR (film)**: 3355 (NH), 3290 (OH), 2946, 2867, 1677 (C=O).
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1.75 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 1.97 (a.c., 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>3a</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.71 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.35 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.65 (s. ample, 1H, NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 18.9 (C<sub>4</sub>), 28.7 (C<sub>3</sub>), 41.6 (C<sub>2</sub>), 48.2 (C<sub>1</sub>), 62.9(CH<sub>2</sub>OH), 67.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 128.5 i 128.9 (C<sub>m</sub>, C<sub>o</sub>, C<sub>p</sub>), 136.9 (C<sub>ipso</sub>), 156.9 (C=O).
- **Massa d'alta resolució**:  
 Calculat per C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub> (M+Na): 258.1101.  
 Experimental: 258.1100.

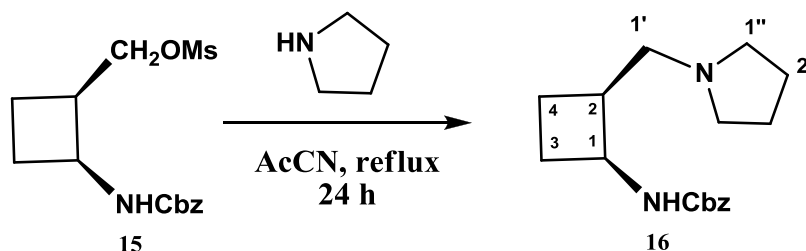
**Síntesis del benziloxycarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan metilmetansulfonat, 15**

En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen a 0 °C, es dissolen 300 mg (1 eq., 1.3 mmols) de 2-hidroximetil-(1*S*,2*R*)-ciclobutancarbat de benzil **14** en 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. A continuació s'hi addicionen 0.3 ml (1.5 eq., 2 mmols) de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Seguidament, s'afegeixen 0.2 ml (1.3 eq., 1.7 mmols) de  $\text{MsCl}$ . El sistema es deixa agitant durant 1 hora.

Un cop transcorregut el temps de reacció s'addicionen 100 ml d'aigua i es fan extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml) . S'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent una mescla d'hexà-acetat d'etil en una proporció 1:1. El producte també es pot purificar per recristal·lització amb èter i n-pentà. S'obtenen 375 mg d'un sòlid blanc amb un 94 % de rendiment que s'identifica com el producte **14**.

**Dades espectroscòpiques**

- **Punt de fusió** : 67 – 69 °C (*n*-pentà/èter).
- **$[\alpha]_D$** : -17.8 ( $c=1.05$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **IR (film)**: 3355 (NH), 2952, 1677 (C=O), 1346 (RO-SO<sub>2</sub>-R), 1176 (RO-SO<sub>2</sub>-R).
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1.75 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 1.97 (m, 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>3a</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.71 (a.c., 4H, H<sub>1</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35 (m, 3H, H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> Ms), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.25 (s. ample, 1H, NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 18.3 (C<sub>4</sub>), 28.5 (C<sub>3</sub>), 37.7 (C<sub>1</sub>), 39.4 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.0 (C<sub>2</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.5 (CH<sub>2</sub> Ms), 128.6 i 129.0 (C<sub>o</sub>, C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>), 136.8 (C<sub>ipso</sub>), 156.1 (C=O).
- **Massa d'alta resolució**:  
 Calculat per C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub>S (M+Na): 336.0874.  
 Experimental: 336.0872.

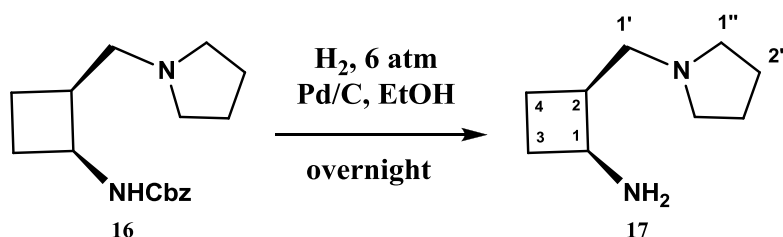
**Síntesis del 2-(1'-pirrolodinilmetil)-(1*S*,2*S*)-ciclobutan carbat de benzil, 16**

En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 280 mg (1 eq., 8.9 mmols) de benziloxycarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan metilmetansulfonat **15** en 8 ml de acetonitril anhidre. A continuació s'hi addicionen 1 ml (1.2 eq., 10.7 mmols) de pirrolidina. El sistema s'escalfa fins a reflux a 95 °C. Es deixa agitant durant 24 hores. Es segueix l'evolució de la reacció per capa prima.

Un cop transcorregut el temps de reacció, es deixa refredar i s'evaporen els compostos volàtils (pirrolidina) i els dissolvents al rotavapor. Aleshores s'addicionen 100 ml d'una solució aquosa saturada de bicarbonat de sodi i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant gel de sílice i com a eluent una mescla d'hexà-acetat d'etil en una proporció 2:1. S'obtenen 200 mg d'un oli groguenc amb un 78 % de rendiment que s'identifica com el producte **15**.

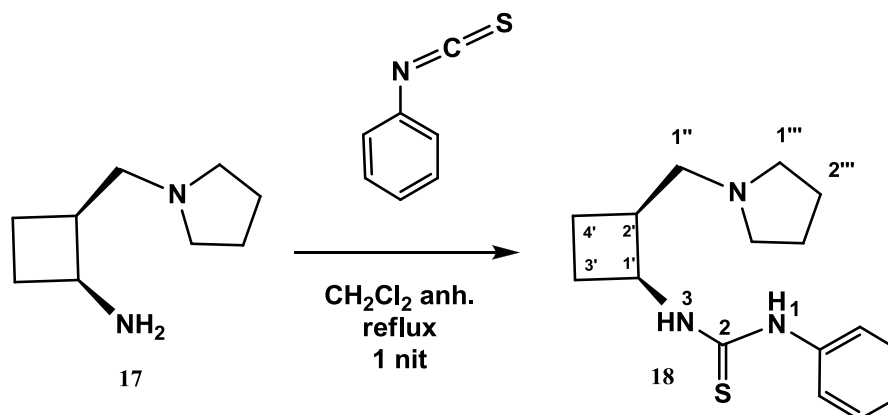
**Dades espectroscòpiques**

- **[α]<sub>D</sub>**: 72.7 (c=1.05 en CHCl<sub>3</sub>).
- **IR (film)**: 3310 (NH), 3310, 2952, 1677 (C=O).
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1.45 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 1.75 (m, 4H, H<sub>2''</sub>), 2.01 (a.c., 2H, H<sub>4b</sub>, H<sub>3a</sub>), 2.57 (m, 6H, H<sub>1'</sub>, 4H<sub>1''</sub>, H<sub>3b</sub>), 2.71 (a.c., 1H, H<sub>1</sub>), 3.25 (m, 1H, 1H<sub>1'</sub>), 4.19 (a.c., 1H, H<sub>2</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>, s. ample, 1H, NH).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 20.4 (C<sub>4</sub>), 23.9 (2C<sub>2''</sub>), 29.3 (C<sub>3</sub>), 36.4 (C<sub>1</sub>), 48.3 (C<sub>2</sub>), 54.3 (2C<sub>1''</sub>), 57.5 (2C<sub>1'</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 128.2, 128.7, 129, 137.5 (C<sub>arom.</sub>), 156.3 (C=O).
- **Massa d'alta resolució**:  
 Calculat per C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na): 289.1915.  
 Experimental: 289.1910.

**Síntesis del 2-(1'-pirrolidinilmetil)-(1S,2S)-ciclobutan amina,17**

En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolen 300 mg (1 mmols) del producte **16** en 30 ml d'etanol i s'hi afegeixen 80 mg de Pd/C (40 % en pes). Es deixa hidrogenant a 6 atm d'hidrogen durant 12 hores.

Passat aquest temps s'atura la reacció, es filtra el cru a través de Celite® i es renta amb abundant metanol. Seguidament s'evapora el dissolvent al rotavapor i s'obtenen 150 mg d'un líquid groc amb un rendiment del 94 % que s'identifica com el producte **17**. Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continua la seqüència sintètica amb el cru de la reacció sense purificació addicional.

**Síntesis del 1-fenil-3-(2'-(1''-pirrolidinilmetil)-(1'R,2'S)-ciclobutan) tiourea, 18**

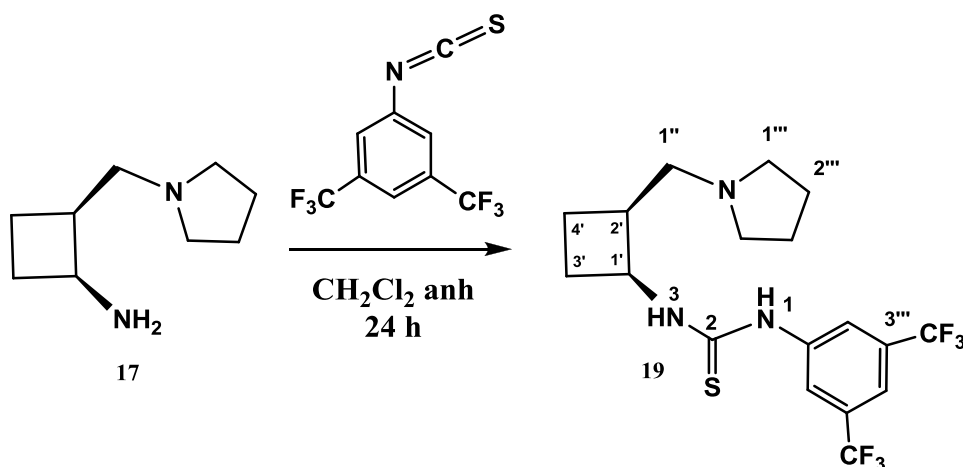
En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 150 mg (1 eq., 1 mmols) del producte **17** en 12 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. A continuació s'hi addicionen 0.12 ml (1.2 eq., 1 mmols) de fenil tioisocianat. El sistema s'escalfa a reflux i es deixa agitant durant 18 hores. Es segueix l'evolució de la reacció per capa prima.

Un cop transcorregut el temps de reacció s'evapora el dissolvent. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent primer  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , i després una mescla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / MeOH/  $\text{Et}_3\text{N}$  en una proporció 100:5:1. S'obtenen 200 mg d'un sòlid groguenc amb un 78 % de rendiment que s'identifica com el producte **18**.

**Dades espectroscòpiques**

- **Punt de fusió** : 146 – 148 °C (*n*-pentà).
- **$[\alpha]_D$** : 32.3 ( $c=1.05$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **IR (film)**: 3355 (NH), 3310, 2965, 1465, 1394, 1274, 1128 (C=S).
- **$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 1.45 (a.c., 6H,  $4\text{H}_{2''}$ ,  $\text{H}_{3'a}$ ,  $\text{H}_{4'a}$ ), 2.27 (a.c., 7H,  $1\text{H}_{1''}$ ,  $4\text{H}_{1''}$ ,  $\text{H}_{3'b}$ ,  $\text{H}_{4'b}$ ), 2.71 (a.c., 2H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{2'}$ ), 3.25 (a.c., 1H,  $1\text{H}_{1''}$ ), 4.69 (s. ample, 1H, NH), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.62 (s. ample, 1H, NH).
- **$^{13}\text{C}$ -RMN (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 20.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 23.4 ( $2\text{C}_{2''}$ ), 29.6 ( $\text{C}_{3'}$ ), 35.6 ( $\text{C}_{1'}$ ), 52.3 ( $\text{C}_{2'}$ ), 53.8 ( $2\text{C}_{1''}$ ), 58.1 ( $2\text{C}_{1''}$ ), 125.1, 126.8, 130, 137.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 180.1 (C=S).
- **Massa d'alta resolució**:  
 Calculat per  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaS}$  (M+Na): 290.1685.  
 Experimental: 289.1679.

**Síntesis 1-(3''',5'''-bis(trifluorometil) fenil)-3-(2'-(1''-pirrolidinilmetil)-(1'S,2'S)-ciclobutan) tiourea, 19**



En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 900 mg (1 eq., 1 mmols) de **17** en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. A continuació s'hi addiciona 0.57 ml (1.2 eq., 1 mmols) de 3,5- bis(trifluorometil)-fenil isotiocianat. El sistema s'escalfa fins a reflux i es deixa agitant durant 24 hores, la reacció es controla per capa prima.

Un cop transcorregut el temps de reacció s'evapora el dissolvent. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH/ Et<sub>3</sub>N amb una proporció 100:5:1. S'obtenen 120 mg d'un sòlid blanc amb un 9 % de rendiment calculat des del pas d'hidrogenació, que s'identifica com el producte **21**.

**Dades espectroscòpiques**

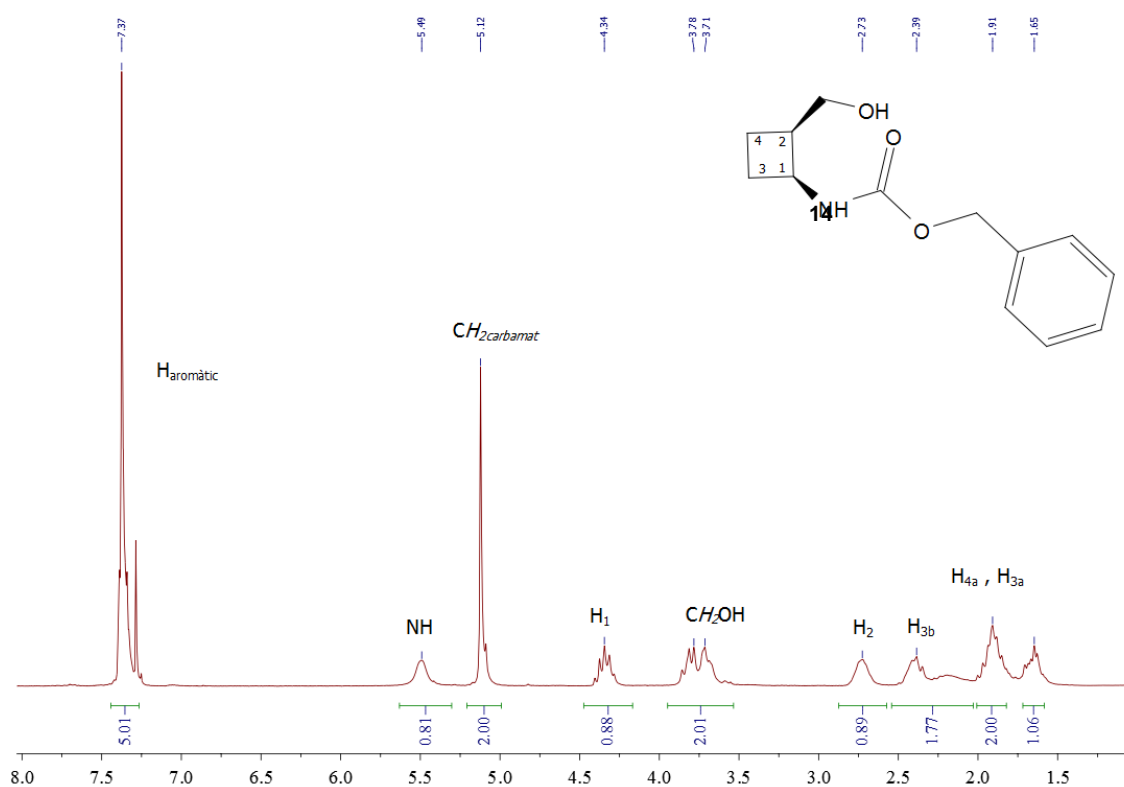
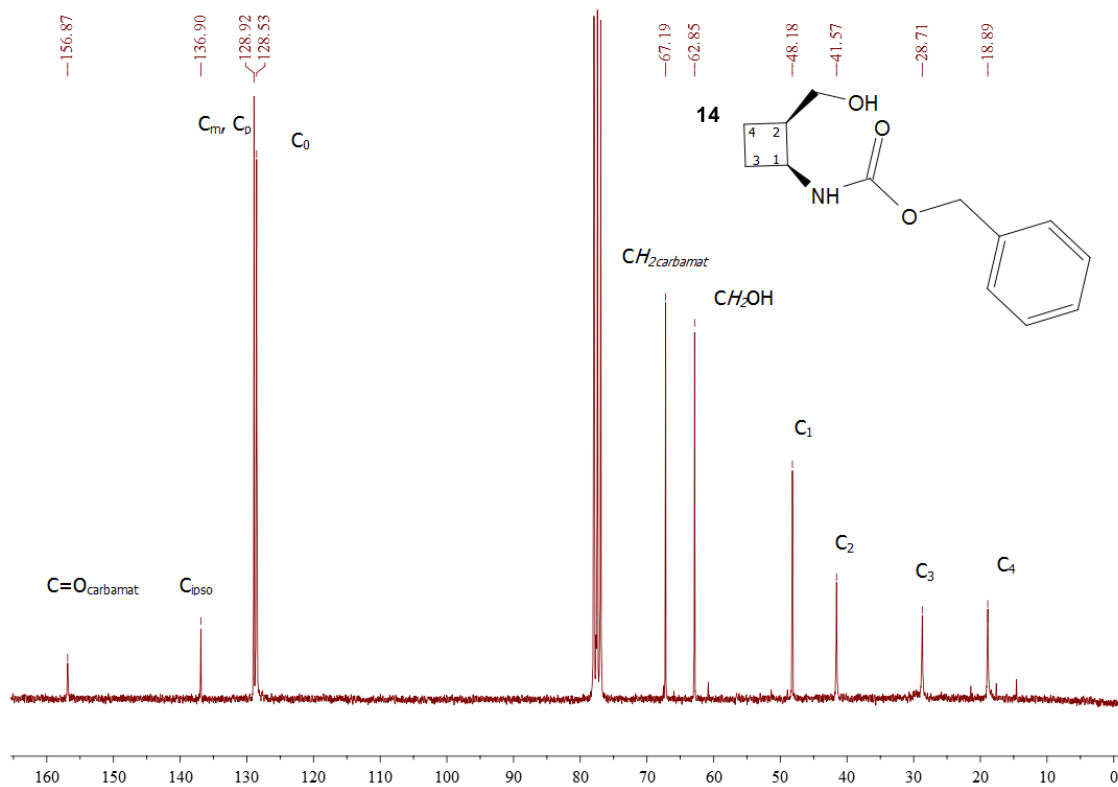
- **Punt de fusió** : 125 – 127 °C (*n*-pentà).
- **[α]<sub>D</sub>**: -32.3 (*c*=1.05 en CHCl<sub>3</sub>).
- **IR (film)**: 3355 (NH), 3310, 2965, 1465, 1394, 1274, 1128 (C=S).
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)**: 1.62 (a.c., 5H, 4H<sub>2'''</sub>, H<sub>4'a</sub>), 2.00 (a.c., 2H, H<sub>3'a</sub>, H<sub>4'b</sub>), 2.43 (a.c., 6H, H<sub>3'b</sub>, 4H<sub>1'''</sub>, H<sub>1'a</sub>), 2.78 (m, 1H, 1H<sub>1'</sub>, 1H<sub>1'b</sub>), 4.77 (s. ample, 3H, 2NH, 1H<sub>2'</sub>), 7.54 (s, 1H, H<sub>p</sub>), 8.04(s, 2H, H<sub>o</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN (62,5 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)**: 20.8 (C<sub>4'</sub>), 23.2 (2C<sub>2'''</sub>), 26.9 (C<sub>3'</sub>), 37.9 (C<sub>1'</sub>), 51.1 (C<sub>2'</sub>), 54.1 (2C<sub>1'''</sub>), 56.6 (C<sub>1''</sub>), 117.0, 123.1(C<sub>arom.</sub>), 181.3(C=S).
- **Massa d'alta resolució**:  
Calculat per C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaS (M+Na): 426.1442.  
Experimental: 426.1436.

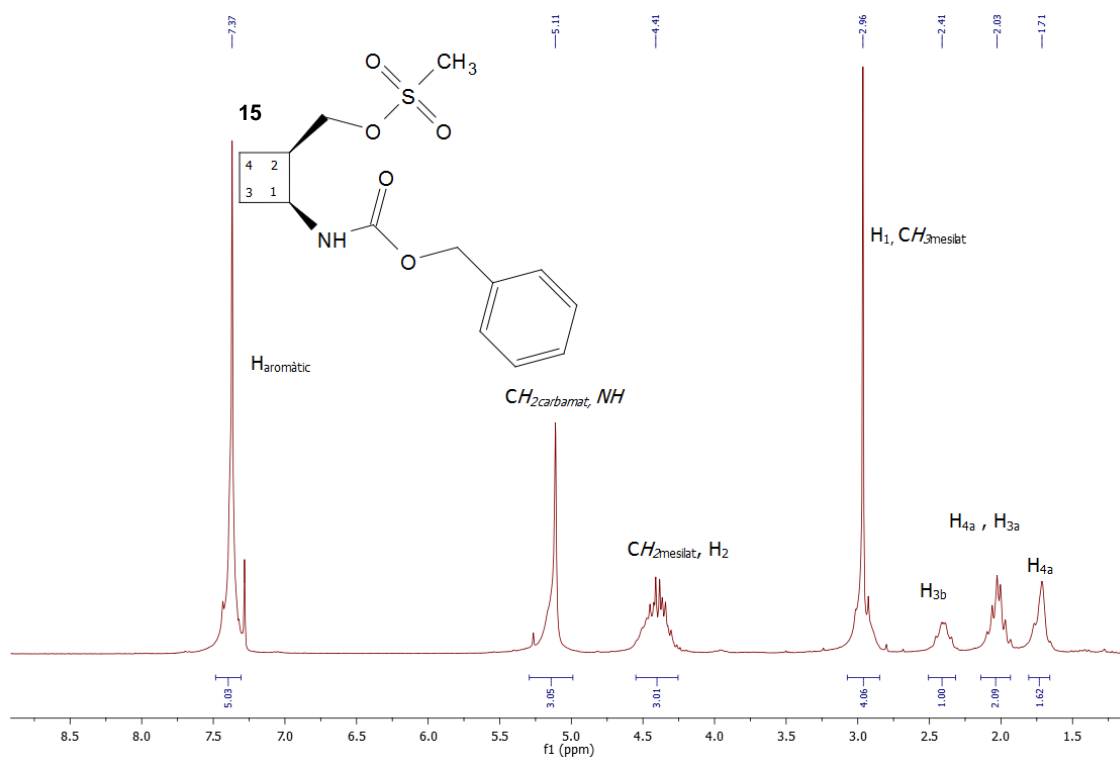
## **6. Annex**



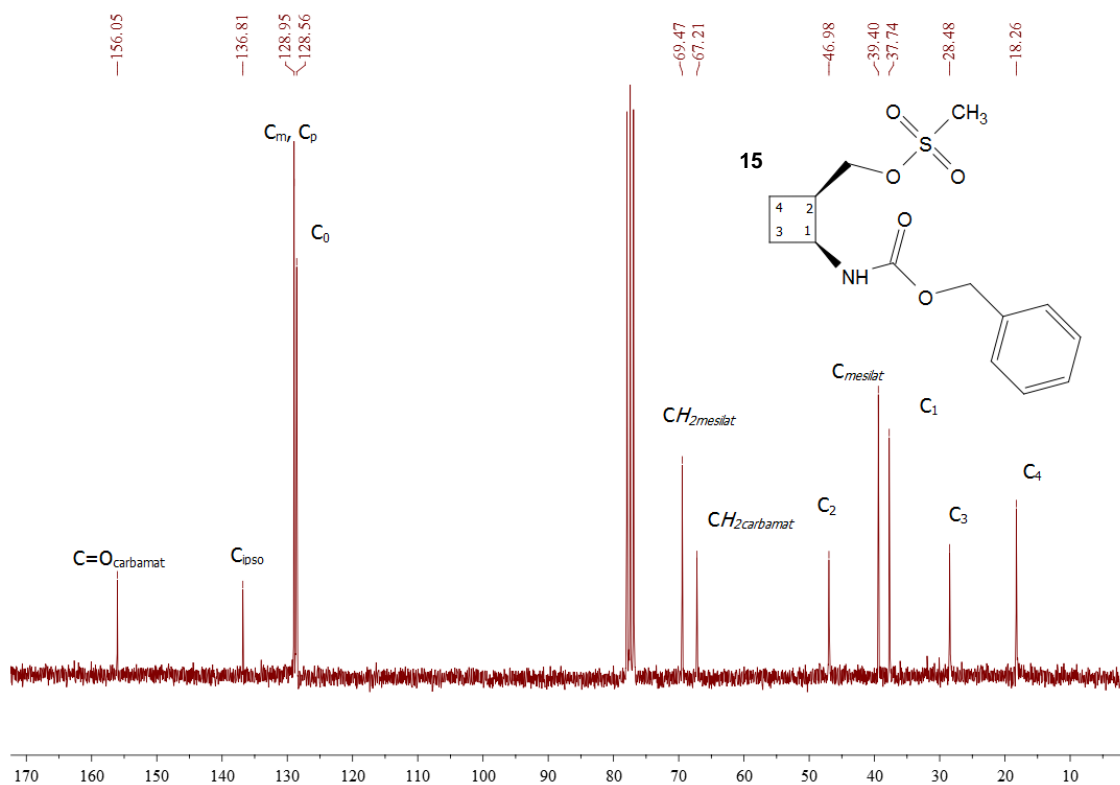


## 6.ANNEX

Figura 19: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  de **14** en  $\text{CDCl}_3$ .Figura 20: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  de **14** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 21:** Espectre de RMN <sup>1</sup>H de **15** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 22:** Espectre de RMN <sup>13</sup>C de **15** en CDCl<sub>3</sub>.

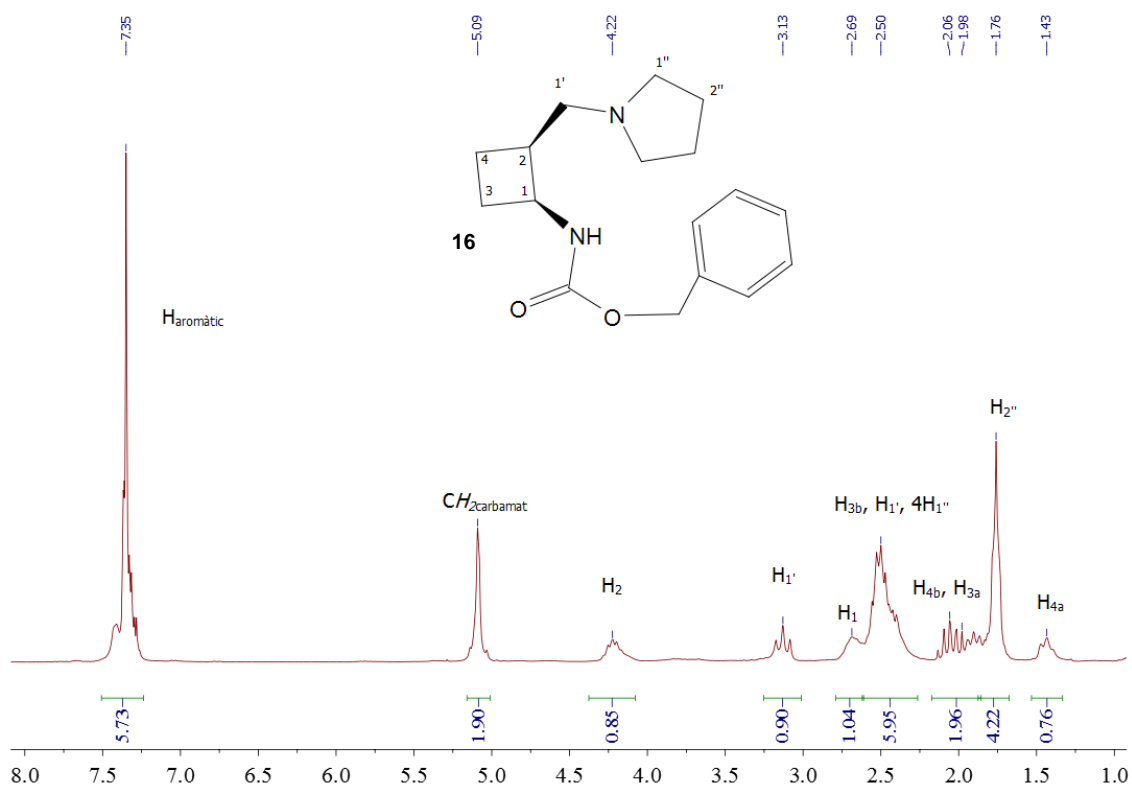


Figura 23: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  de **16** en  $\text{CDCl}_3$ .

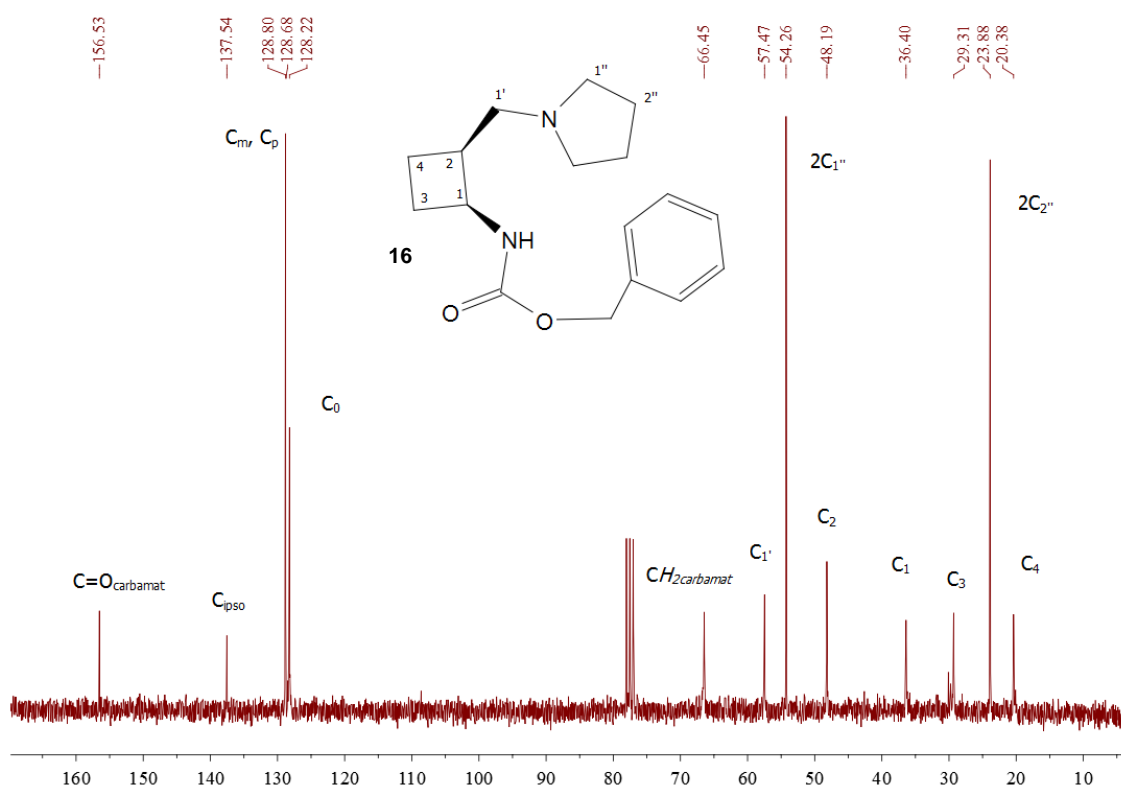
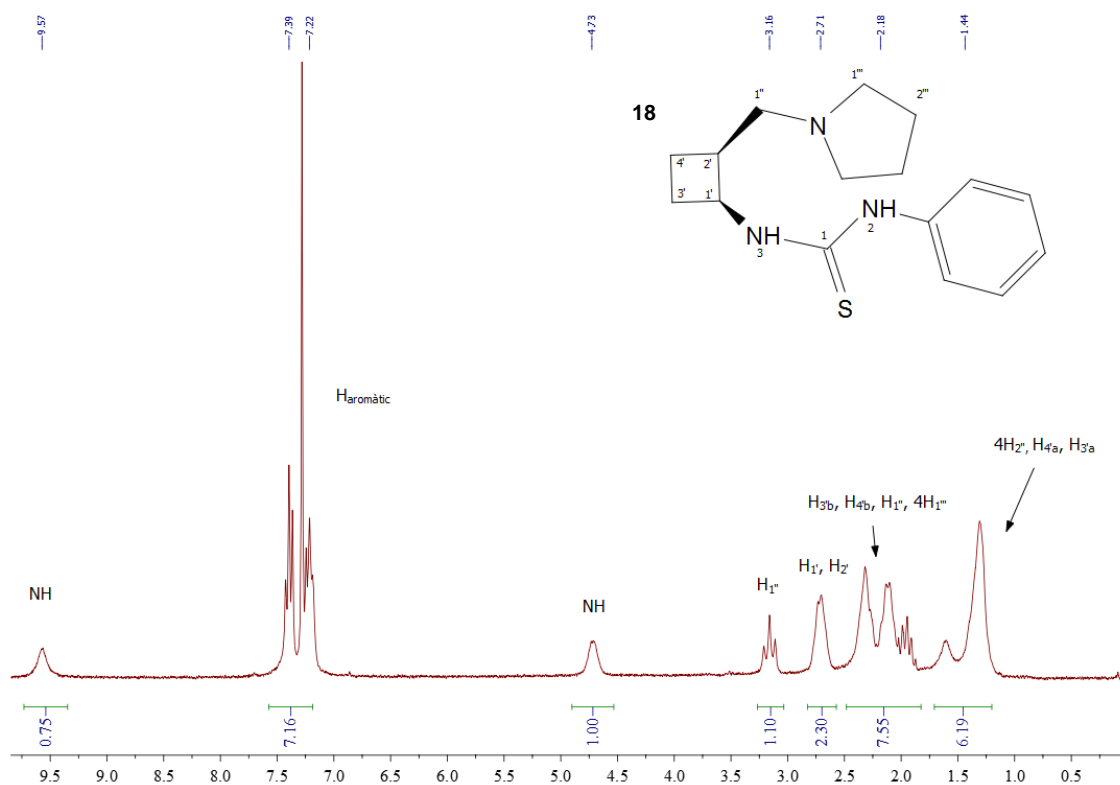
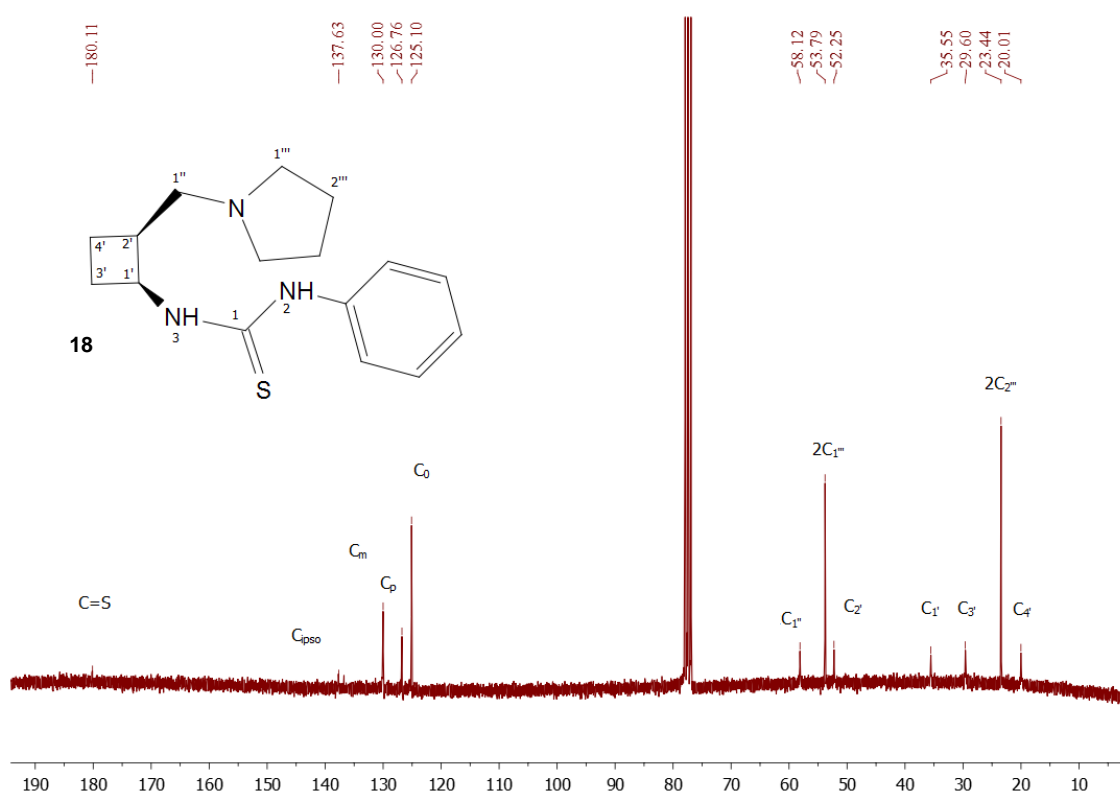


Figura 24: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  de **16** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 25:** Espectre de RMN  $^1\text{H}$  de **18** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 26:** Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  de **18** en  $\text{CDCl}_3$ .

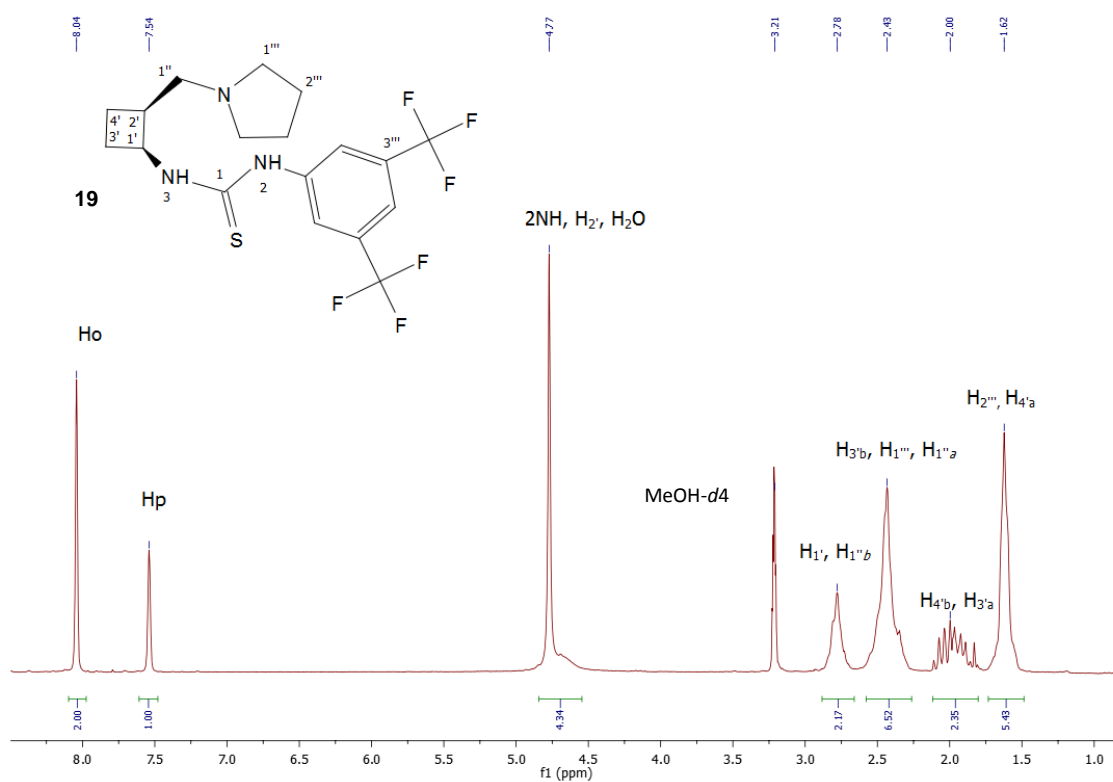


Figura 27: Espectre de RMN <sup>1</sup>H de 19 en d<sub>4</sub>-metanol.

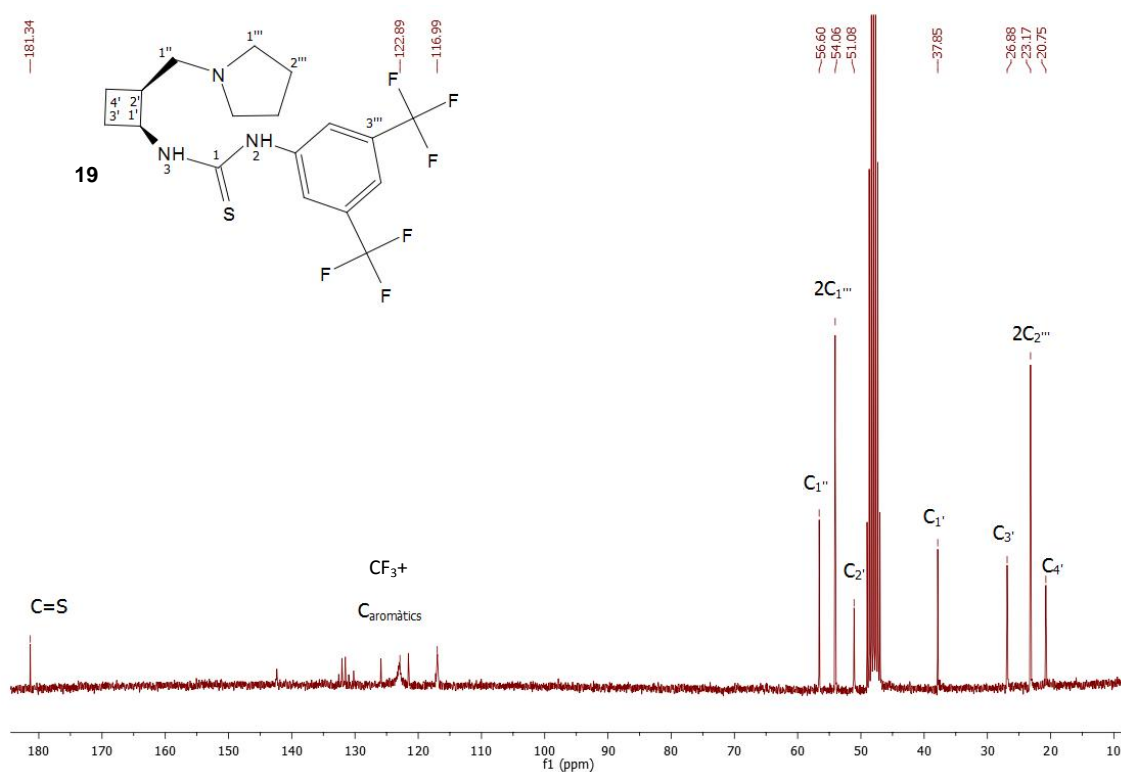


Figura 28: Espectre de RMN <sup>13</sup>C de 19 en d<sub>4</sub>-metanol.